



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FARMACOGENÉTICA APLICADA AOS INIBIDORES DA
INTEGRASE NA TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL**

Trabalho submetido por
Beatriz da Silva Couto
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FARMACOGENÉTICA APLICADA AOS INIBIDORES DA
INTEGRASE NA TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL**

Trabalho submetido por
Beatriz da Silva Couto
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro

novembro de 2020

“É justamente a possibilidade de realizar um sonho que torna a vida interessante.”
- *O Alquimista*, Paulo Coelho

Agradecimentos

5 anos que passaram a correr, 5 anos em que fui tão feliz e 5 anos que foram inesquecíveis.

Quando cheguei à Egas Moniz nunca pensei que fosse viver tantas oportunidades incríveis e conhecer pessoas maravilhosas.

Para estes extraordinários 5 anos acontecerem acima de tudo posso agradecer aos meus pais e irmã. Por acreditarem sempre nas minhas capacidades, ouvirem-me e nunca me deixarem desistir.

Também foram essenciais o Ricky, a Jee, a Inês Magalhães e a Raquel por serem os meus companheiros de vida, de estudos, de café, de caleidoscópio e de jantarzinhos.

Nada seria possível sem a minha maravilhosa família que a faculdade me deu. Ao Francisco, à Constança, à Mariana Galhardo, à Catarina Freitas, à Catarina Couto, à Mariana Catapirra e à Catarina Trábulo. Por me motivarem, me ouvirem e divertirem-me.

Aos meus amuletos incríveis deste percurso, às melhores amigas que esta faculdade me deu. À Dani, à Fresquinha e à Sofs. Sem o vosso apoio, abraços e conversas nada seria tão único como foi.

Um agradecimento especial ao grupo dos óculos. Ao maior apoio que encontrei no MICF. Aos momentos, horas e horas de estudo e diversão que passamos juntos. À Adri, Alex, Ana, Meliço, Dani, Fresquinha, Jéssica Pacheco., João, Juan, Mãe, Mariana companheira do chá, Sofs, Sofia de dentária e Suse.

Por fim, à minha orientadora pela paciência, pela motivação e por me colocar no caminho certo quando sentia que estava perdida.

Obrigada a todos por estes 5 anos. Foram únicos e especiais.

Resumo

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, no final de 2019 existia aproximadamente 38 milhões de infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Este número elevado deve-se sobretudo ao aumento da esperança média de vida das pessoas infectadas a realizar terapêutica antirretroviral.

Ao longo dos anos, esta terapêutica sofreu ajustes e foram descobertos vários antirretrovirais bastante eficazes como os inibidores da integrase. Contudo, existem mutações no HIV que fazem diminuir a eficácia da terapêutica e existem variações genéticas entre os seres humanos que fazem com que cada organismo seja diferente, alterando a sua eficácia e toxicidade.

Nesta revisão bibliográfica foi possível pesquisar e analisar os vários polimorfismos existentes para os inibidores da integrase bem como para as mutações do HIV.

Foi possível encontrar várias mutações primárias e secundárias para o HIV que influenciam a eficácia dos inibidores da integrase, por exemplo Y143C/H/R, N155H e Q148H/K/R para o Raltegravir.

Também foram pesquisados vários polimorfismos genéticos entre os quais se destacam rs2231142 para Dolutegravir e UGT1A1*28 para Raltegravir.

Apesar de haver várias variantes genéticas encontradas e analisadas para o Raltegravir e Dolutegravir, a significância clínica da maioria destas ainda não geram concordância na comunidade científica. Assim, a grande conclusão desta monografia será alertar para a falta de meta-análises para os polimorfismos já investigados e para a falta de estudos para os polimorfismos dos inibidores que não tem investigações efetuadas.

Palavras-chave: HIV, InSTI, polimorfismo, mutações

Abstract

According to the World Health Organization, in the end of 2019 there were approximately 38 million infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). This high number is mainly due to the increase of the average life expectancy of people infected with antiretroviral therapy.

Over the years, this therapy has undergone adjustments and several effective antiretrovirals have been discovered, such as integrase inhibitors. However, there are mutations in HIV that decrease the effectiveness of therapy and there are genetic variations among humans that make each organism different, changing its effectiveness and toxicity.

In this bibliographic review was possible to research and analyze the various existing polymorphisms for integrase inhibitors as well as for HIV mutations.

It has been possible to find several primary and secondary mutations for HIV that influence the effectiveness of integrase inhibitors, for example Y143C/H/R, N155H and Q148H/K/R for Raltegravir.

Several genetic polymorphisms were also researched, among which rs2231142 stands out for Dolutegravir and UGT1A1*28 for Raltegravir.

Although there are several genetic variants found and analyzed for Raltegravir and Dolutegravir, the clinical significance of most of these still does not generate agreement in the scientific community. So, the big conclusion of this monograph will be to warn about the lack of meta-analyses for the polymorphisms already investigated and for the lack of studies for the polymorphisms of inhibitors that have not been investigated.

Keywords: HIV, InSTI, polymorphism, mutations

Índice Geral

Lista de Abreviaturas.....	13
I. Introdução.....	15
II. Desenvolvimento.....	19
1. Vírus da Imunodeficiência Humana	19
2. Terapêutica antirretroviral	22
3. Inibidores da Integrase.....	25
3.1. Enzima integrase	25
3.2. Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase.....	27
3.2.1. Raltegravir	28
3.2.2. Elvitegravir	30
3.2.3. Dolutegravir.....	32
3.2.4. Bictegravir	34
4. Mutações no genoma viral.....	36
5. Influência dos genes polimórficos na terapêutica antirretroviral	43
5.1. <i>ATP-binding cassette</i>	45
5.2. <i>Solute Carrier Transporters</i>	47
5.3. UDP-Glucuroniltransferases	49
III. Conclusão	53
IV. Referências	55

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura HIV	19
Figura 2: Organização do genoma do HIV-1	20
Figura 3: Ciclo de replicação viral do HIV	21
Figura 4: Domínios estruturais da enzima integrase	25
Figura 5: Processo de Integração	26
Figura 6: Estrutura química do RAL	28
Figura 7: Estrutura química do EVG	30
Figura 8: Estrutura química do DTG	33
Figura 9: Estrutura química do BIC	35
Figura 10: Mutações na integrase com resistência aos InSTIs	37
Figura 11: Mutações primárias e secundárias do RAL	37
Figura 12: Mutações primárias e secundárias do EVG	39
Figura 13: Mutações primárias e secundárias do DTG	41
Figura 14: Mutações primárias e secundárias do BIC	43
Figura 15: Transportadores ABC	45
Figura 16: Transportadores SLC	48

Índice de Tabelas

Tabela 1: Polimorfismos do DTG e RAL	44
--	----

Índice Gráficos

Gráfico 1: Doentes a receberem terapêutica antirretroviral entre 2000-2019	15
--	----

Lista de Abreviaturas

3TC	Lamivudina
3'-P	Processamento 3'
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
ABCB1	<i>ATP-binding cassette</i> , subfamília B, membro 1
ABCG2	<i>ATP-binding cassette</i> , subfamília G, membro 2
ARV	Antirretrovírico
ATP	Trifosfato de adenosina
BIC	Bictegravir
CCD	Domínio Núcleo Catalítico
Clr	Clearance Creatinina
C_{máx}	Concentração máxima
CNP	<i>Copy-number polymorphism</i>
COBI	Cobicistat
CTD	Domínio C-terminal
CYP3A4	Citocromo P450, isozima 3A4
DGS	Direção Geral de Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dsDNA	DNA de cadeia dupla
DTG	Dolutegravir
EVG	Elvitegravir
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTC	Emtricitabina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV-1	Vírus da Imunodeficiência Humana 1
HIV- 2	Vírus da Imunodeficiência Humana 2
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
InSTI	Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase
IP	Inibidores de protease
LTR	<i>Long Terminal Repeat</i>
MATE-1	Transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1
mRNA	RNA mensageiro
NNRTIs	Inibidores não nucleósidos de transcriptase reversa

NRTI	Inibidor nucleótido da transcriptase reversa
NTD	Domínio N-terminal
OAT	<i>Organic anion transporter</i>
OATP	<i>Organic anion-transporting polypeptide</i>
OCT	<i>Organic cation transporter</i>
OCT-1	Transportador de catiões orgânicos 1
OCT-2	Transportador de catiões orgânicos 2
OCTN	<i>Organic cation/cartinine transporter</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
P145	Prolina 145
PIC	Complexo de Pré-integração
P-gp	P-glicoproteína
Q146	Glutamina 146
RAL	Raltegravir
RNA	Ácido ribonucleico
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SLC	<i>Solute carrier transporters</i>
SLC22A6	<i>Solute carrier</i> , família 22, membro 6
SLC01A2	<i>Solute carrier organic anion transporter</i> , família 1, membro A2
SNP	Polimorfismo de nucleótido único
ssRNA	Ácido ribonucleico em cadeia simples
ST	Transferência de Cadeia
t_{1/2}	Tempo de semi-vida
TAF	Tenofovir alafenamida
TARc	Terapêutica antirretroviral combinada
TARV	Terapêutica antirretroviral efetiva
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TFG	Taxa de filtração glomerular
UGT	Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase ou UDP-glucuronosiltransferase
UGT1A1	Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase, isozimas 1A1
UGT1A3	Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase, isozimas 1A3
UGT1A9	Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase, isozimas 1A9
Y143	Tirosina 143

I. Introdução

Dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) informam que aproximadamente 38 milhões de pessoas estavam infetadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) até final de 2019 (World Health Organization, 2019b). Destes 38 milhões de infetados apenas 25.4 milhões recebiam tratamento, representando 67% dos indivíduos infetados como mostra o gráfico 1 (World Health Organization, 2019a). A região mais afetada do mundo é África com cerca de 25.7 milhões de pessoas infetadas (World Health Organization, 2019b).

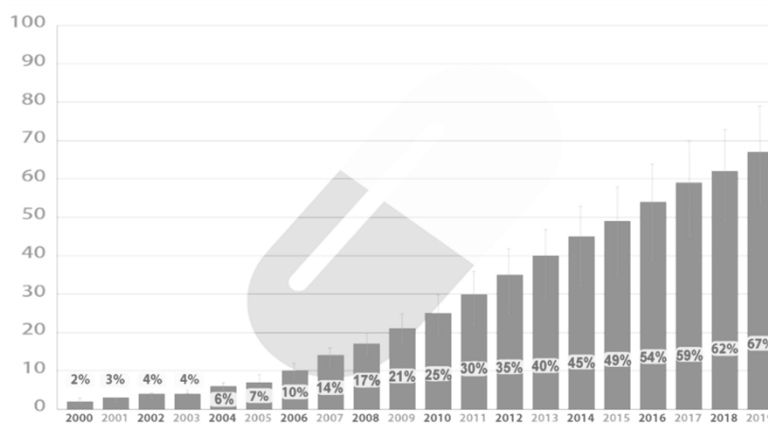


Gráfico 1: Doentes a receberem terapêutica antirretroviral entre 2000-2019 (World Health Organization, 2019b).

Em Portugal, segundo o Relatório da Direção Geral de Saúde (DGS) em conjunto com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) no final do ano de 2018 existiam aproximadamente 60 mil infetados e 90,2% já se encontravam a realizar terapêutica antirretroviral (Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2019). A região do país mais afetada é Lisboa (Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2019).

A terapêutica antirretroviral efetiva (TARV) é uma terapia que envolve a associação de vários fármacos de classes diferentes (AIDSinfo, 2018). Esta terapêutica tem vários objetivos como suprimir a replicação viral, aumentar esperança média de vida e a qualidade de vida dos doentes e impedir a transmissão do HIV (Guerreiro et al., 2016; Soriano et al., 2017; van Marle, Church, van der Meer, & Gill, 2018). Os benefícios desta terapêutica são inquestionáveis e como o HIV não tem cura é feita de forma crónica (Peese et al., 2020b; Soriano et al., 2017). Isto faz com que a sua monitorização

farmacocinética e farmacogenética seja essencial para a eficácia e pesquisa de toxicidade dos fármacos (Degorter, Xia, Yang, & Kim, 2012; Murrell et al., 2019).

Várias classes de fármacos são utilizados nesta terapêutica, entre eles, os inibidores da integrase (Gulick, 2018). Fazem parte dos inibidores da integrase o Bictegravir (BIC), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG) e Raltegravir (RAL) (Brooks et al., 2019; Trivedi et al., 2020). Contudo, cada fármaco é metabolizado de forma diferente de indivíduo para indivíduo dependendo do seu genótipo (Alam, Whyte-Allman, Omeragic, & Bendayan, 2016; Franke, Scherkenbach, & Sparreboom, 2009). Por isso, a farmacogenética é importante para a maximização da terapêutica e diminuição da toxicidade de acordo com a variabilidade interindividual e a metabolização de cada fármaco (Alam et al., 2016; Franke et al., 2009).

Outro dos aspetos importantes para que a TARV tenha o máximo de eficácia são as mutações ligadas ao HIV (Tsuchiya et al., 2017). Ao conhecermos as mutações do HIV envolvidas em cada fármaco, a escolha do fármaco certo com a dose certa será feita logo no início do tratamento diminuído, assim, os custos e aumentado rapidamente a supressão da replicação viral (Dionne, 2019; Guerreiro et al., 2016; Tsuchiya et al., 2017).

Devido a todas as questões relacionadas com a variabilidade interindividual, mutações do HIV e metabolismo, esta revisão bibliográfica tem como objetivos:

- Pesquisar e compilar todas as mutações do HIV relacionadas com os inibidores da integrase;
- Analisar a suscetibilidade de cada mutação para o fármaco correspondente;
- Pesquisar os vários polimorfismos genéticos que afetam os inibidores da integrase,
- Analisar a significância clínica de cada polimorfismo genético de acordo com a pesquisa efetuada.

Assim, para a realização desta revisão foi essencial a pesquisa bibliográfica de artigos científicos e base de dados com informação entre 1994-2020 ano, sendo que foi dado mais relevo aos artigos recentes, principalmente aos de 2020.

Para a pesquisa bibliográfica utilizou-se PubMed, Cochrane e ScienceDirect com as palavras-chave: “ABCB1”, “ABCC2”, “ABCG2”, “Bictegravir”, “Bictegravir AND mutations”, “Bictegravir *pharmacokinetics*”, “Dolutegravir”, “Dolutegravir AND ABCB1”, “Dolutegravir AND ABCG2”, “Dolutegravir AND *mutations*”, “Dolutegravir AND UGT1A1”, “Dolutegravir *pharmacokinetics*”, “Elvitegravir”, “Elvitegravir AND

mutations”, “Elvitegravir *pharmacokinetics*”, “HIV”, “HIV *treatment*”, “HNF4A”, “*Integrase enzyme*”, “*Integrase structure*”, “Raltegravir”, “Raltegravir AND ABCB1”, “Raltegravir AND ABCC2”, “Raltegravir AND HNF4A”, “Raltegravir AND *mutations*”, “Raltegravir AND SLCO1A2”, “Raltegravir AND SLC22A6”, “Raltegravir AND UGT1A1”, “Raltegravir AND UGT1A9”, “Raltegravir *pharmacokinetics*”, “*Replication cycle* HIV”, “SLCO1A2”, “SLC22A6”, “TARV”, “UGT1A1 e “UGT1A9”.

Para a pesquisa das mutações e polimorfismos (anexo I) foram essenciais algumas bases de dados como a Standford, PharmGKB, Ensembl Genome Browser e SNPedia com as seguintes palavras chaves: “ABCB1”, “ABCC2”, “ABCG2”, “Bictegravir”, “Dolutegravir”, “Elvitegravir”, “HNF4A”, “Raltegravir”, “rs3842”, “rs717620”, “rs1045642”, “rs1128503”, “rs1884613”, “rs2032582”, “rs2231142”, “rs4148323”, “rs4149170”, “rs72551330”, “rs10841795”, “rs11568563”, “SLCO1A2”, “SLC22A6”, “UGT1A1”, “UGT1A1*28”, “UGT1A1*36”, “UGT1A1*37” e “UGT1A9”.

De modo a organizar as referências bibliográficas foi utilizado o programa *Mendeley Desktop*, versão 1.19.4.

II. Desenvolvimento

1. Vírus da Imunodeficiência Humana

O HIV pertence à ordem *Ortervirales*, família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e gênero *Lentivirus* (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2018). Este vírus tem dois tipos: Vírus da Imunodeficiência Humana 1 (HIV-1) e Vírus da Imunodeficiência Humana 2 (HIV-2) e ambos causam o Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (International Committee on Taxonomy of Viruses, 2018; Steckbeck, Kuhlmann, & Montelaro, 2013).

O HIV-1 e o HIV-2 são homólogos estrutural e geneticamente (Figura 1) (Gigantesco & Giuliani, 2011).

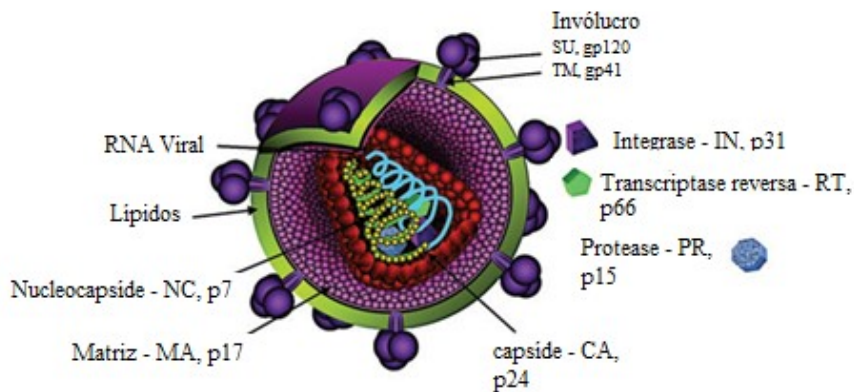


Figura 1: Estrutura HIV-1 (Steckbeck et al., 2013).

As partículas virais do HIV são estruturas esféricas com aproximadamente 100 nm de diâmetro e têm à sua volta uma membrana rica em lipoproteínas (Sakuragi, 2011). A esta membrana designa-se envoltório e é essencial para o processo de infecção viral por ser a região do vírus que se liga primeiramente à superfície das células-alvo (Steckbeck et al., 2013). Cada envoltório contém complexos heterodímeros de glicoproteínas constituídos pela ligação dos trímeros de gp120 na superfície externa e trímeros transmembranares de gp41 (Gigantesco & Giuliani, 2011; Turner & Summers, 1999).

Cada partícula viral é constituída por uma matriz, capsíde, nucleocapsíde e enzimas essenciais para a replicação viral: protease, transcriptase reversa e integrase (ordem do exterior para o interior do vírus) (Goodsell, 2015). A matriz é composta por

uma proteína, p17, e interage com a membrana através de um grupo miristoil covalente e lípidos (Gigantesco & Giuliani, 2011; Goodsell, 2015). A capsíde é composta por um polímero antigénio central, p24 no caso do HIV-1 e p26 no caso do HIV-2 (Gigantesco & Giuliani, 2011). No interior desta capsíde existe duas cópias do ácido ribonucleico em cadeia simples (ssRNA) combinadas com uma nucleoproteína e com as enzimas essenciais para a replicação viral (Gigantesco & Giuliani, 2011; King, 1994).

As duas cópias de ssRNA, anteriormente referidas, são compostas por 9749 nucleótidos e 9 genes (figura 2) (Goodsell, 2015; Steckbeck et al., 2013; Turner & Summers, 1999). Os genes *gag*, *pol* e *env* são genes estruturais, os genes *Vif*, *Vpr*, *Vpu* e *Nef* codificam proteínas acessórias e os genes *Tar* e *Ver* codificam proteínas reguladoras (King, 1994; Steckbeck et al., 2013; van Marle et al., 2018). O gene *gag* codifica as proteínas estruturais do núcleo, como p24, p7 e p6 e da matriz, p17 (King, 1994). O gene *env* codifica as glicoproteínas gp120 e gp41 do involucro viral que fazem o reconhecimento dos recetores da superfície celular (Gigantesco & Giuliani, 2011). O gene *pol* codifica as enzimas importantes na replicação viral como a transcriptase reversa, a integrase e a protease (Gigantesco & Giuliani, 2011).

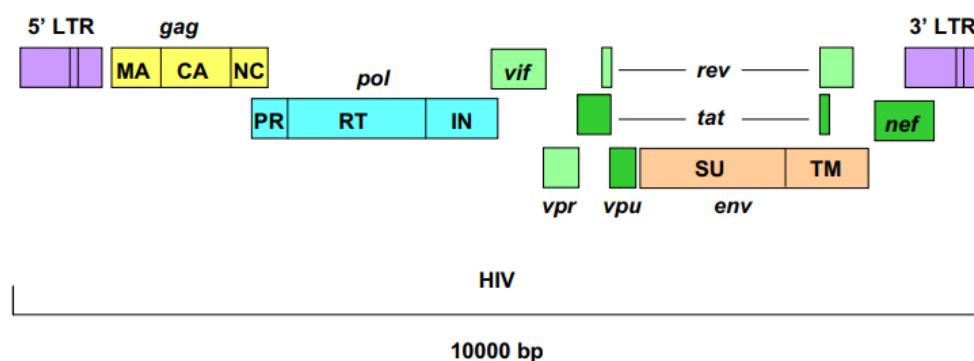


Figura 2: Organização do genoma do HIV-1 (adaptado Lecollinet & Richardson, 2007).

Relativamente à infeção, o HIV apresenta tropismo particular para células do sistema imunitário, principalmente para os linfócitos T CD4⁺ (Peese et al., 2020a). Este tropismo específico deve-se aos recetores CD4 que as células têm e aos co-recetores CXCR4 e CCR5 onde se liga o HIV (Gigantesco & Giuliani, 2011).

Esta ligação constitui a primeira etapa do ciclo de replicação viral (Ford et al., 2018a). O ciclo de replicação é composto pela ligação e entrada, transcrição reversa, integração do ácido desoxirribonucleico (DNA), replicação viral e maturação viral (figura 3) (Ford et al., 2018a).

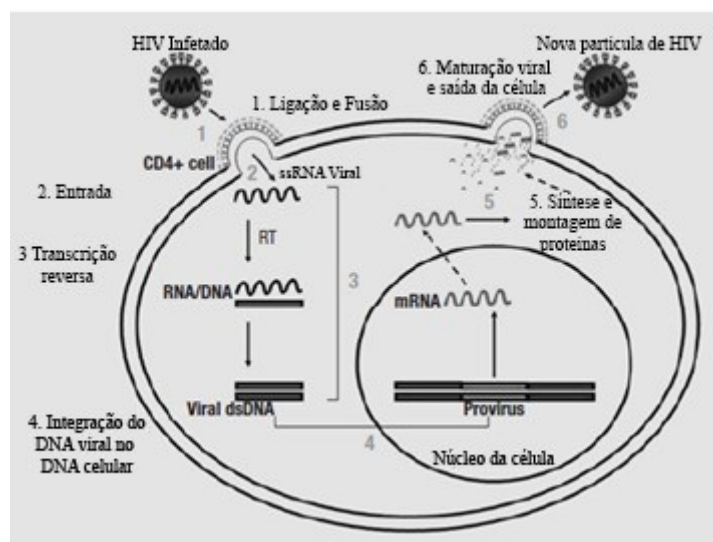


Figura 3: Ciclo de replicação viral do HIV (adaptação de King, 1994).

A primeira fase, tal como foi dito anteriormente, é a ligação e entrada do HIV na célula hospedeira (Ford et al., 2018a). Para esta etapa ocorrer são necessárias as proteínas gp120 e gp41 (Sauter & Kirchhoff, 2016). A gp120 é essencial para a ligação do HIV às células T uma vez que se liga ao recetor CD4 e o gp41 é fundamental para a fusão das membranas virais e celulares (Gigantesco & Giuliani, 2011). Após a ligação de gp120 com a proteína CD4, o complexo que envolve o vírus sofre uma alteração na sua estrutura expondo um domínio específico da gp120 que se liga a CXCR4 e CCR5 (Ford et al., 2018a; van Marle et al., 2018). De seguida, o péptido de fusão, N-terminal gp41, entra na membrana e faz a aproximação do vírus com a membrana celular permitindo a fusão das membranas e a entrada do capsídeo viral na célula (Gigantesco & Giuliani, 2011). Após a entrada na célula hospedeira, a capsídeo sofre uma descapsidação e liberta o ácido ribonucleico (RNA) e as enzimas (Jayappa et al., 2015).

A próxima etapa é a transcrição reversa, onde o RNA viral é convertido em DNA de cadeia dupla (dsDNA) ou DNA proviral através da ação da transcriptase reversa (van Marle et al., 2018). Ao início ocorre polimerização e a ribonuclease H cliva 100-120

nucleótidos polimerizados (Goodsell, 2015). Assim, no local em que ocorreu a clivagem a transcriptase reversa completa a cadeia de DNA de modo a formar a dupla cadeia (Gigantesco & Giuliani, 2011).

De seguida, o DNA proviral irá integrar-se no genoma do hospedeiro na etapa denominada integração (Gigantesco & Giuliani, 2011). Esta etapa é conseguida através da formação prévia de um Complexo de Pré-integração (PIC) constituído pelo DNA e outras proteínas virais como transcriptase reversa, enzima integrase, entre outras (Goodsell, 2015). O PIC entra no núcleo da célula pelos poros nucleares e, no núcleo, a enzima integrase catalisa a inserção do DNA viral no genoma celular formando o provírus (Ford et al., 2018a).

Depois da integração ocorre a transcrição de modo a codificar as proteínas que constitui o vírus (Goodsell, 2015). O RNA mensageiro (mRNA) é posteriormente traduzido e as proteínas virais são sintetizadas e organizadas ao nível da membrana celular para a formação de novas partículas virais (Gigantesco & Giuliani, 2011; Serrao et al., 2014). O RNA será o material genético e é incorporado nas restantes proteínas (Ford et al., 2018a). A este processo designa-se replicação viral (Ford et al., 2018a).

Por último, sucede a maturação viral (Ford et al., 2018a). A partícula viral imatura irá sofrer um rearranjo e com as glicoproteínas irão ser formadas proteínas estruturais e enzimas essenciais (Goodsell, 2015). No final, as partículas virais maduras e infecciosas designam-se por viriões (Ford et al., 2018a).

2. Terapêutica antirretroviral

A terapêutica antirretroviral combinada (TARc) começou a ser usada em 1996 e as primeiras diretrizes foram publicadas em 1998 (Teira et al., 2019). Com a evolução dos fármacos e dos regimes terapêuticos, a TARc passou para TARV, onde existe a combinação de diferentes classes de medicamentos (AIDSinfo, 2018). Atualmente, a TARV é recomendada a todas as pessoas com HIV porque é um *cocktail* de fármacos que torna o HIV numa condição crónica (D.-Y. Lu et al., 2018; Peese et al., 2020b; Soriano et al., 2017).

A TARV tem como objetivos maximizar a supressão da replicação viral, reduzir a morbilidade e mortalidade, restaurar e proteger a função imunológica, aumentar a esperança média de vida e a qualidade de vida dos doentes e impedir a transmissão do HIV (Guerreiro et al., 2016; Soriano et al., 2017; van Marle et al., 2018). Estes objetivos são todos conseguidos com a supressão da carga viral e, consequentemente, com o

aumento da contagem dos linfócitos T CD4⁺ (AIDSinfo, 2018). A TARV também tem objetivos de saúde pública como a redução da propagação da infecção e o reconhecimento dos indivíduos já infectados (Guerreiro et al., 2016).

A TARV deve ser iniciada imediatamente, ou assim que possível, a seguir ao diagnóstico do doente de modo a promover a diminuição do tempo necessário para atingir a supressão viral e diminuir o risco de transmissão do HIV (Ford et al., 2018b; Guerreiro et al., 2016; Kelly, Masters, & Taiwo, 2019).

O primeiro antirretrovírico (ARV) a ser aprovado foi a zidovudina, inibidor nucleótido da transcriptase reversa (NRTI), em 1987 (Dionne, 2019). Atualmente existem 30 ARV aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) (AIDSinfo, 2018). Estes 30 medicamentos estão divididos por 6 classes distintas de acordo com o alvo terapêutico, atuando em diferentes etapas do ciclo de replicação do HIV: NRTI, inibidores não nucleósidos de transcriptase reversa (NNRTIs), inibidores de protease (IP), inibidores da transferência de cadeia da integrase (InSTI), inibidores de fusão e antagonistas dos co-recetores (Gulick, 2018).

O regime antirretroviral para um paciente que vai iniciar a terapêutica para HIV-1 consiste em dois NRTIs combinados com um terceiro fármaco de uma das três classes: InSTI, NNRTI ou IP (AIDSinfo, 2018; Assefa & Gilks, 2017; García-Blanco, Gravier-Hernández, Rabeiro-Martínez, Gil Del Valle, & Pérez-Ávila, 2019). Atualmente também é possível a toma apenas de dois medicamentos: DTG/lamivudina (3TC) (AIDSinfo, 2018).

Os regimes recomendados para tratamento inicial com HIV-1 são (os primeiros dois regimes são, normalmente, primeira linha e o resto encontra-se por ordem alfabética):

- DTG mais (emtricitabina (FTC) ou 3TC) mais (tenofovir alafenamida (TAF) ou tenofovir disoproxil fumarato (TDF))
 - DTG / 3TC
 - BIC / TAF / FTC
 - DTG / abacavir / 3TC
 - RAL mais (FTC ou 3TC) mais (TAF ou TDF)
- (AIDSinfo, 2018; Kelly et al., 2019).

Relativamente ao HIV-2, atualmente não existe nenhum estudo controlado randomizado que indique os regimes mais eficazes para TARV de primeira ou segunda linha (AIDSinfo, 2018). Por isso, a estratégia de tratamento da infecção por HIV-2 não está bem definida (AIDSinfo, 2018). O HIV-2 é resistente aos NRTIs e à enfuvirtida, portanto, estes medicamentos não podem ser incluindo nos tratamentos (Gottlieb, Raugi, & Smith, 2018). O esquema inicial da TARV para um paciente com HIV-2 ou HIV-1 e HIV-2 deve conter um InSTI e dois NRTIs (AIDSinfo, 2018). Em alternativa pode utilizar-se um IP em vez do InSTI (Gottlieb et al., 2018).

A maioria dos esquemas recomendados, quer para HIV-1 quer para HIV-2, é bem tolerado, seguro, de fácil adesão e potente (Huang, Huang, Chen, Wu, & Chen, 2019; Murrell et al., 2019). Uma vez iniciado o tratamento, os doentes têm que continuá-lo indefinidamente, porque o vírus continua a existir nos reservatórios celulares (Bandera, Gori, Clerici, & Sironi, 2019). Os reservatórios são células de longa duração que alojam o HIV, como as células T CD4+ (Bandera et al., 2019).

Para que o tratamento tenha sucesso é importante fatores sociais, psiquiátricos e médicos sejam discutidos (AIDSinfo, 2018). É essencial serem feitas considerações relativamente aos efeitos adversos, co-morbilidades do doente, coinfeções do paciente, interações e a conveniência do regime (AIDSinfo, 2018). Contudo, também é essencial educar o doente sobre os objetivos e benefícios do tratamento de modo a existir sucesso na supressão viral através do acesso contínuo e da adesão à terapêutica (Dionne, 2019; Guerreiro et al., 2016). A adesão à terapêutica é fundamental no tratamento do HIV porque as falhas na toma dos ARV podem resultar em mutações e resistências aos medicamentos e, conseqüentemente, em falha virológica (Guerreiro et al., 2016; Tsuchiya et al., 2017).

Existem testes de resistência que são efetuados após o diagnóstico do HIV-1, de maneira a ajudar na seleção do regime terapêutico e em casos de falência virológica quando a carga viral é superior a 1.000 cópias/ml (AIDSinfo, 2018). Os testes padrão de resistência são realizados para mutações nos genes da transcriptase reversa e da protease (Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2019). Em casos preocupantes é efetuado nos genes da proteína integrase (AIDSinfo, 2018). O HIV-2 não possui nenhum teste de resistência antirretroviral genotípico ou fenotípico validado e aprovado para uso clínico (AIDSinfo, 2018).

3. Inibidores da Integrase

3.1. Enzima integrase

Como foi explicado anteriormente, a enzima integrase faz parte da constituição do HIV (Gigantesco & Giuliani, 2011). Pertence à superfamília de enzimas denominadas polinucleotídeo transferases e é uma proteína com 32 kDa (Gill, Hassan, & Ahemad, 2019). É constituída por 288 aminoácidos e é codificada pelo gene *pol* na extremidade 3' (X. Chen et al., 2008; Gill et al., 2019).

A enzima integrase é formada por 3 domínios estruturais: Domínio N-terminal (NTD), Domínio Núcleo Catalítico (CCD) e Domínio C-terminal (CTD), como é possível ver na figura 4 (Gill et al., 2019).



Figura 4: Domínios estruturais da enzima integrase (adaptado de Serrao et al., 2014).

O primeiro domínio representado, NTD, inclui 1-50 aminoácidos (McColl & Chen, 2010). Contém a histidina 12 e 16, a cisteína 40 e 43 e um átomo de zinco (*zinc finger*) (McColl & Chen, 2010). *Zinc finger* é a coordenação entre os 4 aminoácido (HHCC) e o átomo de Zn^{+} (HHCC- Zn^{+}), e é utilizado para estimular a multimerização da enzima e promover a estabilidade da mesma (Serrao et al., 2014).

O CCD contém 51-212 aminoácidos e possui a tríade catalítica que é constituída por: ácido aspártico 64, ácido aspártico 116 e ácido glutâmico 154 (D64D116E154) (Andrake & Skalka, 2015). Este domínio também contém 2 íões bivalentes Mg^{2+} que estão ligados aos 3 ácidos, sendo esta ligação essencial para a atividade catalítica da integrase (Mouscadet, Delelis, Marcelin, & Tchertanov, 2010).

Por fim, CTD contém 213-288 aminoácidos e é responsável pela ligação inespecífica do DNA viral ao DNA celular (Pommier, Johnson, & Marchand, 2005). Este domínio também é essencial para a atividade do Processamento 3' (3'-P) e Transferência de Cadeia (ST) (Pommier et al., 2005).

A integrase é essencial na replicação viral do HIV, uma vez que, catalisa a integração do DNA viral no genoma da célula e permite que o DNA viral seja replicado em conjunto com o DNA do hospedeiro através da divisão celular (McColl & Chen, 2010). A este processo designa-se Processo de Integração e é utilizado para que sejam produzidas enzimas virais que irão a constituir os novos vírus (Pommier et al., 2005). Para que este processo aconteça são necessárias várias etapas (figura 5).

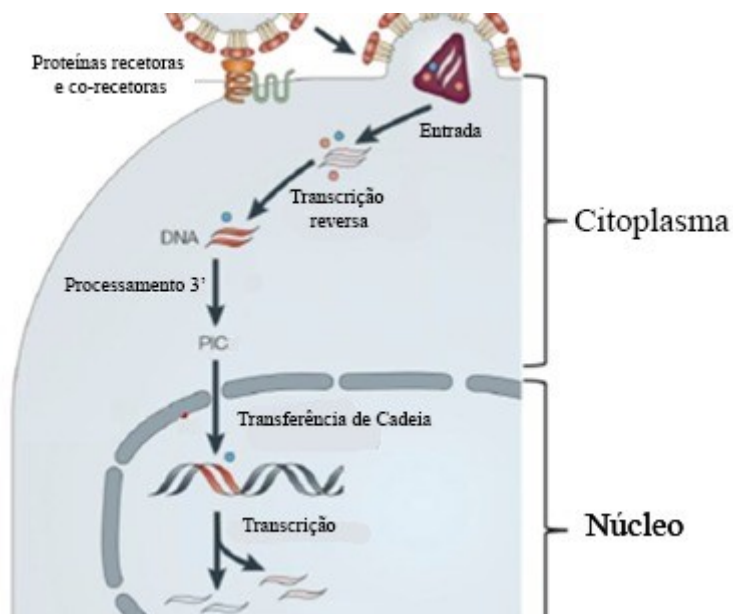


Figura 5: Processo de integração (adaptado de Métifiot, Marchand, Maddali, & Pommier, 2010).

Depois do DNA viral ter entrado dentro da célula e ter sido transcrito reversamente de ssRNA para dsDNA é conjugado com a enzima integrase, outras proteínas da nucleocápside do vírus e proteínas do hospedeiro formando um complexo núcleo-proteico designado de PIC (Gill et al., 2019). A formação do PIC acontece no citoplasma e começa devido à integrase reconhecer três regiões na extremidade 3' nos *Long Terminal Repeat* (LTR), U3-R-U5 (Serrao et al., 2014). Consequentemente há a ligação da enzima à região, a clivagem de dois nucleosídeos terminais (G, T) e o ataque nucleófilo de uma molécula de água (Brown, 1990; Peese et al., 2020a). A esta etapa denomina-se 3'-P e só se forma o PIC no final desta (Brown, 1990; Peese et al., 2020a).

Seguidamente, o PIC é transportado para o núcleo celular e o terminal 3'-OH do DNA viral liga-se ao DNA da célula hospedeira através da enzima integrase que catalisa esta inserção covalente (Mouscadet et al., 2010). A esta etapa designa-se ST (Mouscadet et al., 2010; Peese et al., 2020a).

Por último há a remoção dos nucleótidos não emparelhados e o preenchimento da região com nucleótidos complementares (Métifiot et al., 2010; Sala et al., 2016). Nesta fase de reparação do DNA são utilizadas proteínas de reparação celular (Métifiot et al., 2010; Sala et al., 2016).

Posto isto, podemos concluir que o processo de integração é um passo crítico e único no ciclo de replicação viral e que não existe nenhuma enzima homóloga à integrase no ser humano (Ciuffi, 2008; McColl & Chen, 2010). Ambos estes fatores tornam a enzima integrase num alvo interessante no desenvolvimento de fármacos que inibem o ciclo de replicação viral e, com isto, diminuem a carga viral do doente (Ciuffi, 2008; McColl & Chen, 2010).

3.2. Inibidores da Transferência de Cadeia da Integrase

Tendo em conta os fatores referidos anteriormente, desenvolveu-se uma classe de antirretrovirais designada Inibidores da Integrase (Ciuffi, 2008; McColl & Chen, 2010). Vários modelos de Inibidores da Integrase foram investigados, mas os únicos aprovados atuam inibindo a reação de ST (Grandgenett, 2015). A este grupo de fármacos designa-se InSTIs (Trivedi et al., 2020). Os InSTIs impedem a ligação do PIC ao DNA da célula do hospedeiro (Pommier et al., 2005).

Os InSTIs são constituídos normalmente por dois domínios, uma fração que ligar-se-á à enzima e uma fração que ligar-se-á ao ião metálico bivalente com o objetivo de removê-lo (McColl & Chen, 2010).

Relativamente à fração que se liga à enzima possui um ou mais grupos hidrofóbicos aromáticos e pode incluir grupos hidrofóbicos de vários tamanhos (McColl & Chen, 2010). Esta fração do InSTIs é responsável pela ligação do fármaco à enzima, pelo transporte do fármaco através da membrana celular e pela interação entre o DNA viral e a enzima no PIC (Arts & Hazuda, 2012). A ligação só ocorre quando a enzima integrase está associada ao PIC devido à mudança conformacional após o 3'-P (Espeseth et al., 2000). Isto significa que os InSTIs têm afinidade para a enzima quando esta já se encontra conjugada no complexo (Gill et al., 2019).

No que respeita a fração que se liga ao ião bivalente, esta é composta por um farmacóforo de diceto ácido (Arts & Hazuda, 2012). A fração liga-se aos dois iões Mg^{2+} do domínio CCD e faz com que estes sejam removidos da enzima (Mouscadet et al., 2010). Depois da ocorrência da remoção a tríade catalítica, a enzima fica inativa perdendo

a sua atividade e, conseqüentemente, a sua função de ligar o PIC ao DNA da célula do hospedeiro (Dionne, 2019; Espeseth et al., 2000; Mouscadet et al., 2010).

Posto isto, os InSTIs necessitam de dois constituintes essenciais: um farmacóforo de diceto ácido e um grupo hidrofóbico (Grandgenett, 2015).

O primeiro InSTIs a ser aprovado foi o RAL em 2007, seguido do EVG em 2012, DTG em 2013 e BIC em 2018 (Brooks et al., 2019; Trivedi et al., 2020).

3.2.1. Raltegravir

O RAL (ou MK-051) foi o primeiro InSTI de primeira geração a ser aprovado em 2007 e o primeiro InSTI a ser utilizado quer em pacientes que nunca fizeram terapêutica quer em pacientes que já experimentaram várias terapias (AIDSinfo, 2018; Trivedi et al., 2020). Inicialmente era utilizado como última linha em pacientes que desenvolviam resistências aos restantes fármacos, mas hoje em dia é um ARV de primeira linha em conjugação com outras classes (Huang et al., 2019; Trivedi et al., 2020). Esta mudança de paradigma deveu-se à eficácia, tolerabilidade e baixa toxicidade do RAL (Deeks, 2017).

Este fármaco é uma hidroxipiridinona carboxamida (figura 6) que pode ser estruturalmente diferente dos dicetoácidos, mas têm um mecanismo de ação semelhante (Croxtall & Keam, 2009).

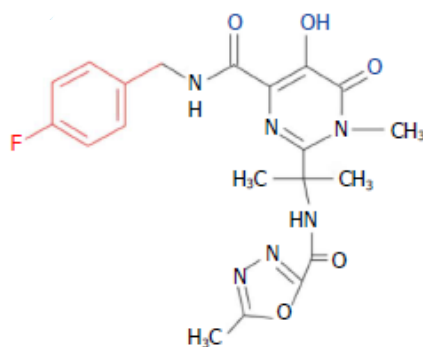


Figura 6: Estrutura química do RAL (Grandgenett, 2015).

Tal como todos os InSTI, RAL liga-se ao local ativo da integrase impedido a integração do DNA viral ao celular (de Miguel, Montejano, Stella-Ascariz, & Arribas, 2018; Peese et al., 2020b). Todavia, este fármaco têm um mecanismo de ação específico devido à sua complexidade e por englobar a quelação de um ou dois metais do local ativo da enzima após a sua ligação às extremidades do DNA viral (Nguyen et al., 2011). A ligação do RAL faz com que haja a deslocação do DNA viral dentro do local ativo da

integrase, movendo a extremidade 3'-A dos nucleótidos conservados CA (Métifiot et al., 2010).

Este fármaco faz, ainda, ligações de Van Der Waals com o dinucleótido conservado CA e a quarta guanina a partir da extremidade da cadeia não clivada (Métifiot et al., 2010). Também faz este tipo de ligação com os aminoácidos prolina 145 (P145) e glutamina 146 (Q146) onde interage hidrofobicamente com o aminoácido P145 e por *stacking* com a tirosina 143 (Y143) (Métifiot et al., 2010). Por fim, o RAL interage com a tríade catalítica e com os dois íons de Mg^{2+} através de interações polares (Métifiot et al., 2010).

Relativamente à farmacocinética do RAL, este é absorvido rapidamente, atinge a concentração máxima ($C_{máx}$) em 3h (em jejum) e o estado estacionário em 48h (Brainard, Wenning, Stone, Wagner, & Iwamoto, 2011; Croxtall & Keam, 2009; Podany, Scarsi, & Fletcher, 2017). Tem uma semi-vida de 7-12h e uma ligação plasmática de 76-83%, principalmente à albumina (AIDSinfo, 2018; Podany et al., 2017). A sua metabolização é feita por glucuronidação mediada pela uridina 5'-difosfato-glucuroniltransferase (UGT), principalmente pelas isozimas 1A1 (UGT1A1), 1A3 (UGT1A3) e 1A9 (UGT1A9) (Brainard et al., 2011; Croxtall & Keam, 2009; Siccardi et al., 2012). A UGT1A1 é a isozima primária no mecanismo de conversão do RAL no metabolito glucuronídeo (Brainard et al., 2011). A metabolização do RAL constitui uma vantagem no uso deste porque é metabolizado pela UGT possuindo, assim, menos interações medicamentosas em comparação com outros ARV que são metabolizados pelo citocromo P450 (Brooks et al., 2019). Este fármaco tem uma eliminação fecal (51%) e urinária (32%), sendo que o metabolito glucuronídeo só é excretado pela urina (de Miguel et al., 2018; Podany et al., 2017).

A farmacocinética deste fármaco é alterada quando há a administração do RAL com catiões divalentes e trivalentes e, por isso, não deve haver a administração concomitante com antiácidos contendo metais como o magnésio e/ou o alumínio (AIDSinfo, 2018; de Miguel et al., 2018; Podany et al., 2017). Também é alterada com a administração de atazanavir, uma vez que este fármaco inibe a glucuronização potenciando o RAL (Croxtall & Keam, 2009). Contudo, quando existe a toma conjunta de RAL mais atazanavir não é necessário o ajuste da dose (Nguyen et al., 2011).

A rifampicina e o tipranavir reduzem as concentrações plasmáticas, porque são indutores do UGT1A1 (de Miguel et al., 2018). O seu uso não está contraindicado, uma

vez que a diminuição da concentração não é clinicamente significativa, mas a administração dos mesmos com RAL deve ser feita com precaução (AIDSinfo, 2018; Nguyen et al., 2011).

Ao RAL estão associados vários efeitos adversos como náuseas, diarreia, dor de cabeça, insônias, reações cutâneas, ganho de peso, aumento da creatinina quinase, miosite e abdomiolise (AIDSinfo, 2018). Foram relatados alguns casos de depressão e tendências suicidas em doentes com problemas já pré-existent (AIDSinfo, 2018).

3.2.2. Elvitegravir

O EVG (ou GS-9137 ou JTK-303) começou a ser desenvolvido em 2007, mas só foi aprovado em 2012 (Brooks et al., 2019; Métifiot et al., 2010; Trivedi et al., 2020). Hoje em dia, este InSTI de primeira geração é utilizado em regimes iniciais e em determinadas situações clínicas como resistências (AIDSinfo, 2018).

Atualmente, o fármaco só existe em combinações de dose-fixa e está disponível em dois comprimidos (Brooks et al., 2019; Podany et al., 2017). Ambos têm 150mg de EVG, potenciadores farmacocinéticos – cobicistat (COBI) e FTC (AIDSinfo, 2018; Podany et al., 2017). A diferença entre estes dois comprimidos encontra-se nos outros constituintes:

- EVG + COBI + FTC + TAF
- EVG + COBI + FTC + TDF

(AIDSinfo, 2018; Momper et al., 2018).

EVG é derivado da quinolona, mais concretamente é um ácido 4-quinolona-3-carbocíclico como é possível ver na figura 7 (McColl & Chen, 2010; Shimura & Kodama, 2009). O ácido 4-quinolona-3-carboxílico têm dois grupos funcionais, uma β -cetona e um ácido carboxílico que funcionam como alternativa ao dicetoácidos (Shimura & Kodama, 2009).

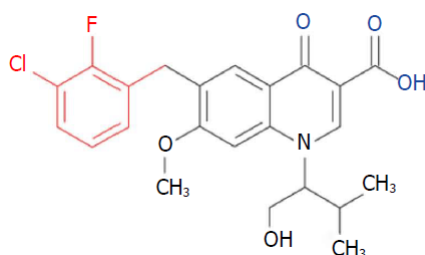


Figura 7: Estrutura química do EVG (Grandgenett, 2015).

EVG reconhece o PIC e liga-se à interface entre a extremidade 3' do DNA viral e a enzima integrase (Trivedi et al., 2020). Esta ligação acontece porque β -cetona e o ácido carboxílico do fármaco ligam-se aos íons Mg^{2+} do local ativo da enzima (Johns et al., 2013a; Shimura & Kodama, 2009). Este fármaco interage fortemente com os aminoácidos aspartato 64 e glutamato 154 no CCD que contêm β -hidroxicarboxilatos, quelatos de íons metálicos e oxigênio, bloqueando seletivamente a ST (Shimura & Kodama, 2009; Trivedi et al., 2020). Todas estas interações levam ao bloqueio do processo de integração, uma vez que o DNA viral não se vai integrar no genoma do hospedeiro (Johns et al., 2013a; Trivedi et al., 2020).

Quanto à sua farmacocinética, EVG tem uma boa biodisponibilidade oral alcançando $C_{máx}$ em 4-4,5 horas (McColl & Chen, 2010; Podany et al., 2017). Têm uma ligação elevada às proteínas plasmáticas (98-99%), tanto à albumina como à glicoproteína ácida alfa-1 sendo a albumina a preferencial (Podany et al., 2017).

Este fármaco é metabolizado principalmente pelo citocromo P450, isozima 3A4 (CYP3A4), no fígado e no intestino (Grandgenett, 2015; Johns et al., 2013a; McColl & Chen, 2010; Podany et al., 2017). Contudo, também é metabolizado pela UGT1A1 e UGT1A3, com glucuronização adicional, transformando-se em metabolitos primários e secundários (Momper et al., 2018; Podany et al., 2017). Os seus metabolitos primários têm uma ação reduzida contra o HIV-1 não sendo significativos na eficácia do fármaco (Podany et al., 2017). O EVG tem uma excreção fecal e urinária (Podany et al., 2017).

Tal como foi falado ao início deste tópico, o EVG precisa de um potenciador farmacocinético, como o COBI, uma vez que tem um tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) curto por ser metabolizado pela CYP3A4 (Brooks et al., 2019). Para haver o aumento do $t_{1/2}$ do EVG de 3 horas para 9-10 horas utiliza-se o COBI porque é um inibidor potente e seletivo do CYP3A4 e da glicoproteína ácida alfa-1 (Brooks et al., 2019; Podany et al., 2017). Contudo, este aumento do $t_{1/2}$ do fármaco possui interações medicamentosas significativas, uma vez que o COBI partilha vias metabólicas semelhantes com outros medicamentos (Brooks et al., 2019; Dionne, 2019). O potenciador farmacocinético também inibe a secreção tubular de creatinina, aumentando a creatinina sérica e provocando uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) estimada (AIDSinfo, 2018; Brooks et al., 2019).

Relativamente à toma de EVG com outros fármacos, esta administração não pode ocorrer com rifampicina e a rifabutina (Brooks et al., 2019). A coadministração de catiões

divalentes e trivalentes têm uma absorção reduzida, como os antiácidos e os multivitamínicos (Podany et al., 2017). Quanto aos antiácidos, este fator é superado se a administração for feita com uma separação de pelo menos 2 horas entre os fármacos (Brooks et al., 2019). Para os multivitamínicos com catiões ainda não existem estudos disponíveis, mas deve-se tomar o antirretroviral pelo menos 2 horas antes do multivitamínicos ou 6 horas depois do deste (AIDSinfo, 2018).

A toma de EVG não está recomendada em doentes com clearance creatinina (Clcr) <70 ml/min quando conjugado com TDF e CrCl <30 ml/min quando conjugado com TAF. Também não é recomendado na gravidez (AIDSinfo, 2018). Todavia, é um fármaco que pode ser utilizado em caso de hemodiálise crónica (AIDSinfo, 2018).

Em relação aos efeitos adversos do EVG, os mais comuns são gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia (Dionne, 2019). O doente também pode ter dor de cabeça, depressão e ideação suicida no caso de o doente já ter algum transtorno (AIDSinfo, 2018).

3.2.3. Dolutegravir

O DTG (ou GSK-1349572) é um InSTI de segunda geração que foi aprovado como TARV em 2013 (Brooks et al., 2019; Elzi et al., 2017; Grandgenett, 2015). Primeiramente foi utilizado como terceira linha em pacientes que desenvolviam resistências a outros fármacos (Trivedi et al., 2020). Contudo, por ter uma potência antirretroviral muito alta, um risco muito baixo quer de falha virológica quer de resistências e ser muito bem tolerado passou a ser um ARV utilizado como umas das primeiras linhas nas *guidelines* atuais (Elzi et al., 2017; Tsuchiya et al., 2017). É um fármaco que tanto pode ser utilizado em pacientes que irão tomar antirretrovirais pela primeira vez como em pacientes experientes que já utilizaram outros (AIDSinfo, 2018).

Atualmente, este fármaco encontra-se disponível num comprimido revestido de 50mg para adulto (Tivicay) (Dionne, 2019; Podany et al., 2017). Também se encontra em combinação dose-fixa de 50 mg DTG com abacavir e 3TC (Triumeq), rilpivirina (Juluca) ou 3TC (Dovato) (Dionne, 2019; Podany et al., 2017).

Este ARV é uma amida do ácido monocarboxílico (Figura 8) obtida pela condensação do grupo carboxi do ácido (4R,12aS)-7-hidroxi-4-metil-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexa-hidro-2H-pirido (Johns et al., 2013b; Reese et al., 2013).

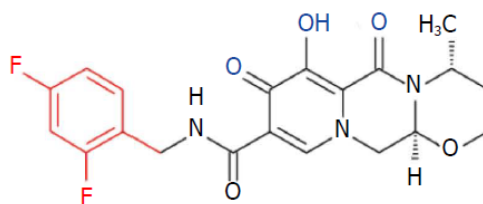


Figura 8: Estrutura química do DTG (Grandgenett, 2015).

O DTG liga-se ao local ativo na enzima integrase do HIV pela interação da região ligante próxima do *loop* β 4- α 2 da integrase (Trivedi et al., 2020). Esta interação é mais estável devido ao grupo halobenzil do fármaco (Gill et al., 2019). A interação entre o DTG e a integrase faz com que esta enzima altere a sua conformação e a desoxiadenosina da extremidade 3' do DNA viral separa-se na proteína (Trivedi et al., 2020). Com isto, o fármaco faz a quelação dos dois Mg^{2+} da integrase necessários para a função da enzima (Gill et al., 2019; Trivedi et al., 2020). Isto faz com que haja a inibição da reação de ST e, conseqüentemente, a inibição do ciclo de replicação viral (Trivedi et al., 2020).

No que toca a farmacocinética, o DTG é absorvido rapidamente, tem um $t_{1/2}$ de aproximadamente 14 horas e atinge a $C_{máx}$ em aproximadamente 2,5 horas (Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, 2013; Podany et al., 2017). Este fármaco consegue atingir o estado estacionário com administrações diárias em 5 dias (Podany et al., 2017). Depois de ser absorvido liga-se às proteínas plasmáticas extensivamente (>99%) tanto à albumina como à P- glicoproteína (P-gp) (Podany et al., 2017). É metabolizado principalmente pela via da glucuronidação pela UGT1A1 e por outras vias menores pela CYP3A4, UGT1A3 e UGT1A9 (S. Chen et al., 2014; Podany et al., 2017). DTG é excretado pelas fezes (64%) e pela urina (31,6%) (Podany et al., 2017). Pela urina também são excretados vários metabolitos como o éter glucoronido, N-dealquilação e um metabolito formado por oxidação no carbono benzílico (Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, 2013).

No que respeita a administração concomitante de DTG com outros fármacos, uma vez que o DTG é um inibidor do transportador de catiões orgânicos 1 (OCT-1) e do transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE-1) é importante o cuidado quando coadministrado com a metformina, por exemplo (Brooks et al., 2019; S. Chen et al., 2014). Devido a ser inibidor destes transportadores faz com que exista a diminuição da secreção tubular da creatinina provocando o aumento acentuado da creatinina sérica nas primeiras 4 semanas de tratamento sem afetar a TFG (AIDSinfo, 2018; Dionne, 2019). A absorção deste fármaco é prejudicada pela coadministração com

catiões divalentes ou trivalentes (Podany et al., 2017). Por isso, a administração antiácidos e laxantes deve ser feita 2 horas depois ou 6 horas antes do DTG enquanto que os suplementos de cálcio ou ferro podem ser tomados simultaneamente (AIDSinfo, 2018; Brooks et al., 2019). Por outro lado, se tomado com rifampicina a dose de DTG deve ser aumentada para 50mg duas vezes por dia, por ser um forte indutor, e a administração não é recomendada se o paciente estiver a tomar rifabutina ou rifapentina (Brooks et al., 2019; Dionne, 2019).

Relativamente às grávidas, vários estudos foram feitos e concluíram que o DTG provoca defeitos no tubo neural durante as quatro primeiras semanas do desenvolvimento fetal (Wenning et al., 2009). Por isso, não é recomendado (mas o risco-benefício deve ser sempre medido) o DTG em mulheres em idade fértil que planeiam engravidar nem a grávidas no primeiro trimestre da gravidez (AIDSinfo, 2018; Dionne, 2019). No segundo e terceiro trimestre da gravidez não há evidências do aumento do risco de malformações nem efeitos negativos para o feto, contudo não há confirmação do DTG ser seguro uma vez que se desconhece o mecanismo de ação do fármaco neste período (Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, 2013). Por essa razão, é apenas aconselhado o uso do DTG no segundo e terceiro trimestre de gravidez quando os benefícios esperados superam o potencial risco para o feto (Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, 2013).

Como efeitos adversos os mais comuns são náuseas e cefaleias. O DTG também está associado a efeitos adversos neuropsiquiátricos (distúrbios do sono, depressão, ansiedade, ideação suicida, entre outros) e a ganho de peso, sendo necessário mais estudos (AIDSinfo, 2018; Murrell et al., 2019).

3.2.4. Bictegravir

O BIC (ou GS-9883) começou a ser desenvolvido em 2016 e foi aprovado em 2018 (Brooks et al., 2019; Trivedi et al., 2020). Este fármaco é o InSTI de segunda geração mais recente a ser aprovado e incluído nas *guidelines* (Trivedi et al., 2020).

Hoje em dia, o BIC está disponível para terapia inicial em adultos com HIV num regime de dose única num comprimido com 50 mg de BIC, 200 mg de FTC e 25 mg de TAF (AIDSinfo, 2018; Dionne, 2019; Trivedi et al., 2020). O nome comercial deste medicamento é Biktarvy (Dionne, 2019).

O BIC é estruturalmente diferente dos outros InSTI, porque possui um anel bicíclico e uma ponta benzílica, 2,4,6-trifluorobenzila tri-substituída como é possível observar na figura 9 (Spagnuolo, Castagna, & Lazzarin, 2018).

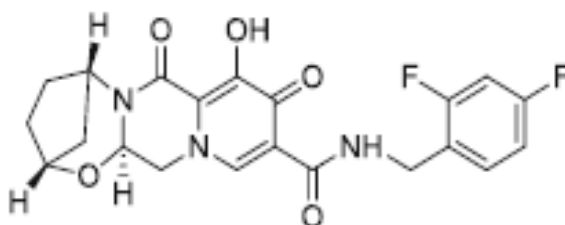


Figura 9: Estrutura química do BIC (Trivedi et al., 2020).

Este fármaco tem ação em duas reações no Processo de Integração: o 3'-P e a ST (Markham, 2018; Spagnuolo et al., 2018). O BIC liga-se ao local ativo da integrase, bloqueando a etapa de ST da integração do DNA viral (INFARMED, 2018).

Relativamente à farmacocinética, este fármaco tem uma absorção rápida, um $t_{1/2}$ de 18 horas e uma ligação de > 99% às proteínas plasmáticas *in vitro* (INFARMED, 2018; Trivedi et al., 2020). É metabolizado pela via de oxidação pelo CYP3A4 e pela via de glucuronidação pela UGT1A1 (Spagnuolo et al., 2018). A excreção do BIC é fecal e urinária (INFARMED, 2018). Nas fezes encontra-se fármaco inalterado, o conjugado desfluoro-hidroxi-BIC-cisteína e outros metabolitos, enquanto que na urina consiste principalmente ao glucurônido do BIC, outros metabolitos oxidativos e os seus conjugados de fase II (INFARMED, 2018).

Este fármaco tem várias interações com medicamentos, sendo algumas delas mais significativas que outras (Dionne, 2019). Os antiácidos podem ser tomados desde que o BIC seja tomado 2 horas antes e em jejum para que a absorção do antirretroviral não diminua com os cátions polivalentes (AIDSinfo, 2018; Brooks et al., 2019). A rifampicina e a rifabutina não são recomendadas serem administradas em conjunto com o BIC, uma vez que induzem o CYP3A4 e a UGT1A1 diminuindo as concentrações de BIC ou TAF resultando da perda do efeito terapêutico do medicamento (AIDSinfo, 2018; Brooks et al., 2019; INFARMED, 2018). Apesar de o BIC ser um inibidor do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT-2) e do MATE-1 não é necessário o ajuste de dose quando coadministrado com a metformina, por exemplo (Brooks et al., 2019; Dionne, 2019; INFARMED, 2018).

O BIC diminui a secreção tubular de creatinina, não afetando a TFG (AIDSinfo, 2018; INFARMED, 2018). A creatinina sérica aumenta nas primeiras 4 semanas de terapia com este fármaco (AIDSinfo, 2018).

Este fármaco tem alguns efeitos adversos como náuseas, diarreia, cefaleias, insônias e ganho de peso sendo geralmente bem tolerado (AIDSinfo, 2018).

4. Mutações no genoma viral

Atualmente, a TARV é utilizada de maneira a diminuir a resistência aos medicamentos devido aos regimes com fármacos de classes antirretrovirais diferentes (Mesplède & Wainberg, 2015). Contudo, existem alguns pacientes que têm falhas virológicas devido ao desenvolvimento de resistências (Mesplède & Wainberg, 2015; Stanford University, 2019b). As resistências aos fármacos ocorrem devido à formação de mutações no HIV, um vírus com uma alta taxa de mutação, aproximadamente 3×10^{-5} mutações/par de bases (Grandgenett, 2015; Stanford University, 2019b).

Os InSTIs são uma das classes terapêuticas utilizadas em primeira linha porque têm uma elevada barreira genética à resistência por mutações (Oliveira et al., 2018). Porém, devido ao não cumprimento dos regimes, à incapacidade de tolerar efeitos adversos, às terapias concomitantes e à prescrição ou dosagens inadequadas existem várias mutações relacionadas com esta classe antirretroviral (Nguyen et al., 2011). No total, mais de 60 mutações foram identificadas nos InSTIs existindo mutações mais significativas do que outras (Mouscadet et al., 2010).

As mutações envolvidas na resistência dos InSTIs são a nível da região codificadora do gene *pol* da enzima integrase (Mouscadet et al., 2010). É importante frisar que após a replicação viral do HIV estas mutações são quase sempre localizadas no local ativo da enzima (CCD) próximos dos resíduos de aminoácidos essenciais na gestão dos cofatores do magnésio (Arts & Hazuda, 2012). As mutações conferem resistência a esta classe terapêutica por impedirem a ligação do inibidor e terem efeitos quer na função enzimática quer na capacidade da replicação viral (Arts & Hazuda, 2012; Jayappa et al., 2015; Malet et al., 2017).

Os InSTIs de primeira geração têm uma baixa barreira genética à resistência em comparação com os de segunda geração (Dionne, 2019; Peese et al., 2020b; Smith et al., 2020). Atualmente, já há mutações em ambas as gerações (Anstett, Brenner, Mesplede, & Wainberg, 2017). Também existem resistências cruzadas entre InSTIs, como por

exemplo com o RAL e o EVG, porque a maioria das substituições de aminoácidos que acontecem fazem com que o vírus seja resistente a ambos os fármacos (Deeks, 2017; Oliveira et al., 2018). É importante frisar que hoje em dia já existem mutações que dão resistência a todos os InSTIs como é o caso da Q148H/K/R e R263K, como é possível ver na figura 10 (Stanford University, 2019b; Wensing et al., 2019).

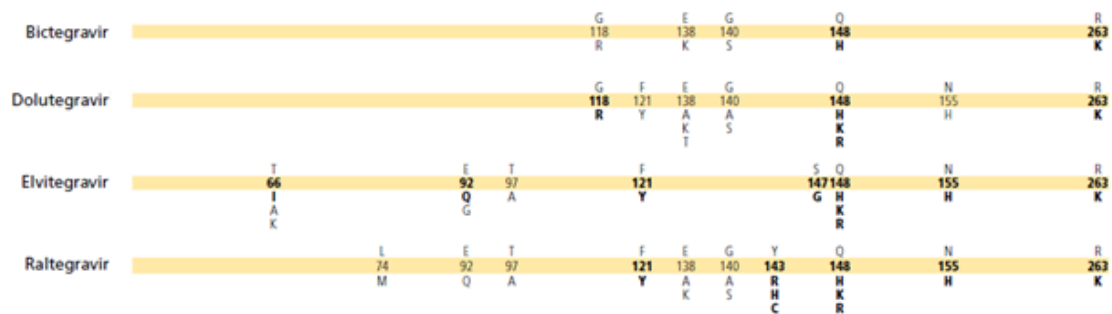


Figura 10: Mutações na integrase com resistência aos InSTIs (adaptado de Wensing et al., 2019).

A resistência ao RAL está associada a três vias de mutações, individuais ou conjugadas, no gene da integrase (Arts & Hazuda, 2012). As mutações primárias são Y143C/H/R, N155H ou Q148H/K/R que normalmente estão associadas a mutações secundárias específicas (figura 11) (Arts & Hazuda, 2012; Stanford University, 2019b). As mutações primárias provocam a diminuição da suscetibilidade através da mudança, maioritariamente, no local ativo da integrase onde se liga o fármaco, enquanto as secundárias surgem após a toma continua do InSTI na tentativa de reparar algum efeito negativo no próprio vírus provocado pela mutação primária (Anstett et al., 2017; Deeks, 2017; Johns et al., 2013a).

Raltegravir

Mutação primária		Mutação secundária
Y143 C/H/R	+	T97A
N155H	+	E92Q T97A L74M + V151I Y143H G163 K/R D232
Q148 H/K/R	+	L74M + E138 K/A G140S

Figura 11: Mutações primárias e secundárias do RAL (Anstett et al., 2017; Arts & Hazuda, 2012; Stanford University, 2019a).

A mutação Y143C/H/R ocorre com menos frequência e tem níveis altos de resistência ao RAL (Anstett et al., 2017; Mouscadet et al., 2010). As substituições mais comuns na posição 143 são Y143C e Y143R que sozinhas causam reduções de baixa a moderada suscetibilidade com diminuições de 5-20 vezes (Anstett et al., 2017; Stanford University, 2019b). Porém, esta mutação às vezes encontra-se associada a mutações secundárias, como T97A, que provocam o aumento considerável dos níveis de resistência com uma redução acima de 100 vezes no RAL (Anstett et al., 2017; Pujari et al., 2018; Stanford University, 2019b). Y143C/H/R é específica do RAL, uma vez que não se encontra associada a mais nenhum InSTIs (Anstett et al., 2017). A posição 143 também pode ter as mutações Y143A/G/K/S que são muito raras e causam níveis de resistência intermédios com redução de 5-10 vezes a suscetibilidade ao RAL (Stanford University, 2019b).

A N155H tem uma frequência moderada e causa altos níveis de resistências, reduzindo 10-30 vezes, ao perturbar a estrutura do local ativo da enzima integrase (Anstett et al., 2017; Machado, Gomes, & Guimarães, 2019; Stanford University, 2019b). Estudos mostram que esta mutação normalmente ocorre no início da terapêutica e ao longo do tratamento acaba por ser substituída gradualmente pelas alterações em 143 e 148, com níveis de resistências superiores e mais estáveis (Anstett et al., 2017; Machado et al., 2019; Mouscadet et al., 2010). Precisa apenas de uma ou duas mutações secundárias, como E92Q, T97A, L74M mais V151I (extremamente raro), Y143H, G163K/R ou D232N, para aumentar os níveis de resistência (Anstett et al., 2017; Arts & Hazuda, 2012; Stanford University, 2019b; Wensing et al., 2019). A mutação E92Q tem um nível de resistência intermédia conseguindo reduzir a suscetibilidade do RAL 5-10 vezes (Stanford University, 2019b). A mutação T97A sozinha tem poucos efeitos na suscetibilidade de RAL, mas acompanhada reduz acentuadamente a suscetibilidade do fármaco (Stanford University, 2019b).

A Q148H/K/R é uma mutação que afeta a afinidade do fármaco à enzima no seu local ativo, Mg²⁺, sendo a que confere maior resistência ao RAL (Anstett et al., 2017; Peese et al., 2020b; Trivedi et al., 2020). Contudo apesar desta mutação ter um alto nível de resistência, a replicação do HIV não ocorre eficientemente existindo uma segunda mutação com o objetivo de restaurar o crescimento viral e reduzir mais a suscetibilidade (Peese et al., 2020b; Stanford University, 2019b; Turner & Summers, 1999). As mutações secundárias para esta mutação incluem L74M mais E138K/A ou G140S provocando um elevado nível de resistência com a redução de mais de 100 vezes da

suscetibilidade do RAL (Arts & Hazuda, 2012; Standford University, 2019b; Wensing et al., 2019).

Recentemente foram confirmadas algumas combinações duplas ou triplas de mutações secundárias que podem levar a uma resistência moderada ao RAL com ausência de uma mutação primária (Mouscadet et al., 2010). Estas mutações secundárias incluem T97A, G163R, V72I, L74 M, ou V151I (Mouscadet et al., 2010).

Para o EVG, as mutações que estão associadas à sua resistência encontram-se relacionadas maioritariamente com T66A/I/K, S147G, T97A e com as mutações ligadas ao RAL como E92Q, Q148H/K/R e N155H (figura 12) (Momper et al., 2018; Mouscadet et al., 2010; Shimura & Kodama, 2009; Tsiang et al., 2016; Wainberg & Han, 2015). As mutações T66A/I e E92Q são gradualmente substituídas por outras mutações como a Q148H/K/R e N155H (Anstett et al., 2017; Johns et al., 2013b). Isto acontece porque as mutações T66A/I/K e E92Q têm níveis moderados-altos de resistência ao EVG (reduz 5-40 vezes a sua suscetibilidade) enquanto as mutações Q148H/K/R e N155H têm níveis de resistências maiores (reduz 10-100 vezes a suscetibilidade do EVG) (Anstett et al., 2017; Standford University, 2019b; Trivedi et al., 2020; Wensing et al., 2019). O Q148H/K/R consegue maiores reduções quando combinado com G140A/C/S ou E138A/K/T (Standford University, 2019b).

Elvitegravir	
Mutação primária	Mutação secundária
Q148H/K/R	+ E138 A/K/T G140 A/C/S
	E138K
	E157Q
E92Q	E170A
F121Y	G140 C/S
N155H	L68I/V
P145S	H51Y
Q148H/K/R	+ K160N
S147G	Q95K
T66A/I/K	R166S
T97A	R263K
V151L	S119G/R
	S153Y
	S230R
	T66K
	T97A
	V72I

Figura 12: Mutações primárias e secundárias no EVG (Anstett et al., 2017; Momper et al., 2018; Standford University, 2019a; Tsiang et al., 2016).

Existem várias mutações com altos níveis de resistência ao EVG como é o caso de F121Y, P145S e V151L (Stanford University, 2019a). A F121Y consegue reduzir a suscetibilidade do EVG em 5-10 vezes, P145S encontra-se em estudo, mas diminui acentuadamente a sensibilidade e V151L reduz 20-30 vezes a suscetibilidade a EVG (Stanford University, 2019b).

As mutações primárias em conjunto com as secundárias provocam um aumento da resistência ao EVG (Gottlieb et al., 2018; Mouscadet et al., 2010). As mutações secundárias são H51Y, T66K, V72I, Q95K, T97A, E138K, G140 C/S, E157Q, S230R, L68I/V, S119G/R, S153Y, K160N, R166S, E170A e R263K (Gottlieb et al., 2018; Grandgenett, 2015; Mouscadet et al., 2010; Stanford University, 2019b; Tsiang et al., 2016). Estas mutações são uma mais-valia porque, por exemplo, a mutação S147G sozinha têm uma fraca resistência, mas quando combinada com duas ou mais mutações secundárias têm altos níveis de resistência (Anstett et al., 2017; Johns et al., 2013b).

O EVG tem uma baixa barreira genética à resistência em comparação com outros InSTI porque há várias mutações que provocam resistência cruzada com o RAL limitando, assim, a sua eficácia terapêutica (Trivedi et al., 2020; Tsiang et al., 2016). Estas mutações são, por exemplo, N155H com uma resistência igual ou superior a EVG em comparação ao RAL, F121Y com níveis de resistência elevada em ambos e Q148H/K/R que provoca reduções significativas na suscetibilidade do EVG (Anstett et al., 2017; Wensing et al., 2019). As variadas resistências cruzadas que existem em ambos os fármacos fazem com que nenhum destes medicamentos possa ser usado como terapêutica de segunda linha nos pacientes em que houve falha virológica com o outro antirretroviral (Anstett et al., 2017).

Relativamente ao DTG, este tem uma barreira genética mais elevada em comparação com o RAL e EVG (Wensing et al., 2019). O DTG possui um grupo halobenzil na sua estrutura permitindo a ligação ao local ativo mais afastada e estável podendo ajustar-se facilmente às alterações da enzima em comparação com o RAL e EVG (Trivedi et al., 2020).

A mutação R263K foi a primeira a ser documentada para o DTG e durante alguns anos foi a única mutação a diminuir a suscetibilidade deste fármaco (Grandgenett, 2015; Trivedi et al., 2020). É uma mutação primária que pode ser observada em conjunto com duas mutações secundárias associadas, M50I e H51Y (Tsiang et al., 2016). A mutação R263K sozinha reduz a suscetibilidade do DTG 2-4 vezes (nível intermédio de

resistência) (Rhee et al., 2019; Standford University, 2019a; Wensing et al., 2019). Contudo, quando combinamos R263K com a mutação mais comum, H51Y, o nível de resistência diminui porque apesar de H51Y aumentar a resistência do DTG 10 vezes, também diminui 90% a capacidade de replicação viral (Brooks et al., 2019; Mesplède & Wainberg, 2015; Wainberg & Han, 2015). A mutação secundária M50I sozinha não é capaz de provocar resistência ao fármaco, mas quando se junta com R263K aumenta 15 vezes a resistência ao DTG (Inhibitors et al., 2020; Wainberg & Han, 2015). Atualmente R263K já foi observada em conjunto com outras mutações como G118R, N155H ou Q148R (figura 13) (Rhee et al., 2019).

Dolutegravir		
Mutação primária		Mutação secundária
G118R	+	L74I T66A T97A
Q148H/K/R	+	G140 A/S G163 K/R E138K L74I
R263K	+	G118R H51Y M50I N155H Q148H/K/R

Figura 13: Mutações primárias e secundárias do DTG (Brooks et al., 2019; Grandgenett, 2015; Mesplède & Wainberg, 2015; Rhee et al., 2019; Standford University, 2019a; Wainberg & Han, 2015).

As mutações G118R e E138K provocam resistências de baixo nível ao DTG, enquanto as mutações T97A e E138A/T conferem resistências de nível intermédio ao fármaco (Mesplède & Wainberg, 2015; Wainberg & Han, 2015). Por exemplo, a mutação G118R sozinho ou em conjunto com T66A, L74I e T97A reduz 5-15 vezes a suscetibilidade do DTG (Rhee et al., 2019).

Relativamente às mutações do RAL, Q148H/K/R, N155H e E92Q, infelizmente já existem alguns casos de resistências reportadas quando o DTG é utilizado em monoterapia apesar de ser raro (Anstett et al., 2017; Brooks et al., 2019; Standford University, 2019b). Apesar disso, o DTG é utilizado como terapêutica de segunda linha

em casos em que existem falhas virológicas devido a resistências ao RAL e EVG (Anstett et al., 2017; Mesplède & Wainberg, 2015; Wainberg & Han, 2015).

Dos casos que foram reportados, na mutação Q148H/K/R há alguns com mutações secundárias associadas às posições 74, 138, 140 e 163 que reduzem a suscetibilidade do DTG 2-0,15 vezes (Greig & Deeks, 2016; Rhee et al., 2019). Destes conjuntos de mutações identificados Q148H+G140S que reduz 3 vezes, Q148R+G140A que reduz 5-10 vezes e Q148K+E138K que reduz 10-20 vezes a suscetibilidade do DTG (Rhee et al., 2019). No caso do N115H, este sozinho ou em conjunto com duas mutações adicionais consegue reduzir 2 vezes a suscetibilidade do fármaco (Rhee et al., 2019).

O BIC é um fármaco relativamente recente e, por isso, há menos informações sobre a sua resistência ligada a mutações (Anstett et al., 2017; Smith et al., 2020). Quando foi desenvolvido com uma elevada barreira genética um dos seus objetivos era ter ação para mutantes de outros InSTIs, principalmente para os do DTG (Le Hingrat et al., 2019; Lozano et al., 2020; Spagnuolo et al., 2018). Assim, não é suscetível a algumas resistências por mutações de RAL, EVG e DTG (Oliveira et al., 2018). Todavia, atualmente já existem mutações associadas à resistência cruzada mínima com RAL e EVG e a maioria das suas mutações também são encontradas em vírus resistentes a DTG (Anstett et al., 2017; Taylor, Tieu, Jones, & Wilkin, 2019; Tsiang et al., 2016).

De acordo com *HIV Drug Resistance Database* da Universidade de *Standford*, as mutações mais relevantes para a diminuição da suscetibilidade do BIC são Q148H/K/R, R263K e G118R com um nível de suscetibilidade intermédia (Standford University, 2019a). A mutação G118R é rara e com a capacidade de reduzir a suscetibilidade 2-3 vezes do BIC, tal como a mutação R263K sozinha ou com mutações secundárias (Standford University, 2019a, 2019b; Trivedi et al., 2020). A mutação Q148H/K/R sozinha tem efeitos mínimos na suscetibilidade do BIC, mas em combinação com outras mutações, como E138 e G140, causam reduções intermédias ou de alto nível conseguindo reduções até 10 vezes (figura 14) (Standford University, 2019b; Taylor et al., 2019; Tsiang et al., 2016; Wensing et al., 2019). As mutações G140S e E138K sozinhas não conseguem provocar resistência ao BIC (Standford University, 2019b). A maior perda de suscetibilidade deste fármaco até agora descrita foi de 10 vezes com a combinação de Q140S, Q148H e E138K (Wensing et al., 2019).



Figura 14: Mutação primária e secundária do BIC (Standford University, 2019a; Taylor et al., 2019; Trivedi et al., 2020; Tsiang et al., 2016; Wensing et al., 2019).

5. Influência dos genes polimórficos na terapêutica antirretroviral

Atualmente, vários fenótipos individuais têm surgido devido a fatores genéticos e ambientais (Guillemette, Lévesque, Harvey, Bellemare, & Menard, 2010). Ao longo dos anos, os fatores genéticos têm sido investigados e tem surgido um aumento das pesquisas no que respeita os polimorfismos de nucleótido único (SNP) (Guillemette et al., 2010).

Estes estudos têm sido essenciais para compreender o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico dos fármacos de modo a ser previsível (Degorter et al., 2012). A nível da farmacogenética é importante assegurar se as variações genéticas são clinicamente significativas ou não, para que seja possível simular regimes de tratamento de acordo com um polimorfismo associado (Theodoulou & Kerr, 2015). Ao utilizar a farmacogenética como auxiliar na prática clínica, a eficácia da terapêutica será otimizada e a toxicidade diminuída (Degorter et al., 2012; Murrell et al., 2019).

As proteínas de ação celular que funcionam como transportadores de fármacos são investigados como um dos principais mecanismos para a alteração de agentes antirretrovirais nos tecidos (Michaud et al., 2012). As enzimas de metabolização de fase I, fase II e de ação celular também podem alterar as concentrações destes medicamentos, como é possível ver na tabela 1 (Degorter et al., 2012).

Tabela 1: Polimorfismos do DTG e RAL (DrugBank, 2020a, 2020b; Ensembl, 2020; Pharmgkb, 2020b, 2020c; SNPedia, 2020).

Fármaco	gene	Codificação da Proteína	Tipo	variante	alelo	Notas	
Dolutegravir	ABCB1	ATP-binding cassette, subfamília B, membro 1	SNP	rs2032582	G>T/A	Diferentes concentrações de DTG não são significativas.	
				rs1128503	C>T	Diferentes concentrações de DTG não são significativas.	
				rs1045642	C>T	Diferentes concentrações de DTG não são significativas.	
				rs3842	A>G	Diferentes concentrações de DTG não são significativas.	
	ABCG2	ATP-binding cassette, subfamília G, membro 2		rs2231142	C>A	O genótipo AA associado a um aumento significativo das concentrações de DTG.	
	UGT1A1	Uridina 5'-difosfatogluconiltransferase, família 1, membro A1	CNP	rs4148323 (UGT1A1 * 6)	G>A	UGT1A1 * 28/* 28, * 28/* 37, * 1/* 6, * 1/* 28, * 1/* 37, * 28/* 36 e * 36/* 37 associados a uma concentração plasmática aumentada. São necessários mais estudos, uma vez que a significância destes polimorfismos gera controvérsia na comunidade científica.	
				UGT1A1 * 28	7 repetições TA		
				UGT1A1 * 36	5 repetições TA		
				UGT1A1 * 37	8 repetições TA		
Raltegravir	ABCB1	ATP binding cassette, subfamília B, membro 1	SNP	rs1045642	C>T	O alelo T não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.	
				rs1128503			
	ABCC2	ATP binding cassette, subfamília C, membro 2		rs717620	C>T	O alelo T não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.	
	SLCO1A2	Solute carrier organic anion transporter, família 1, membro A2		rs10841795	C>T	O alelo T não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.	
				rs11568563	T>G	O alelo G não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.	
	SLC22A6	Solute carrier, família 22, membro 6		rs4149170	C>T	O alelo T não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.	
	UGT1A1	Uridina 5'-difosfatogluconiltransferase, família 1, membro A1		CNP	UGT1A1 * 28	7 repetições TA	UGT1A1 * 28 não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.
	UGT1A9	Uridina 5'-difosfatogluconiltransferase, família 1, membro A9			rs72551330 (UGT1A9 * 3a)	T>C	UGT1A9 * 3a não está associado a um aumento significativo da concentração de RAL.

5.1. ATP-binding cassette

ATP-binding cassette (ABC) é uma superfamília de proteínas da membrana celular e é uma barreira fisiológica que se encontra distribuída pelo organismo do ser humano (Kanaya et al., 2018). São transportadores de efluxo que hidrolisam trifosfato de adenosina (ATP) obtendo, assim, a energia necessária para o transporte de substratos contra o gradiente de concentração (Degorter et al., 2012; Johnson et al., 2013; Michaud et al., 2012). Estas proteínas têm um domínio capaz de fazer mudanças conformacionais para permitir que os substratos atravessem a bicamada lipídica ajudando na absorção e excreção de vários medicamentos (figura 15) (Locher, 2016; Michaud et al., 2012). Assim, estes transportadores têm impacto no comportamento de todos os medicamentos que funcionam como substratos, pois a alteração na sua atividade muda as concentrações dos fármacos fora e dentro das células (Dean, Hamon, & Chimini, 2001; Degorter et al., 2012; Locher, 2016).

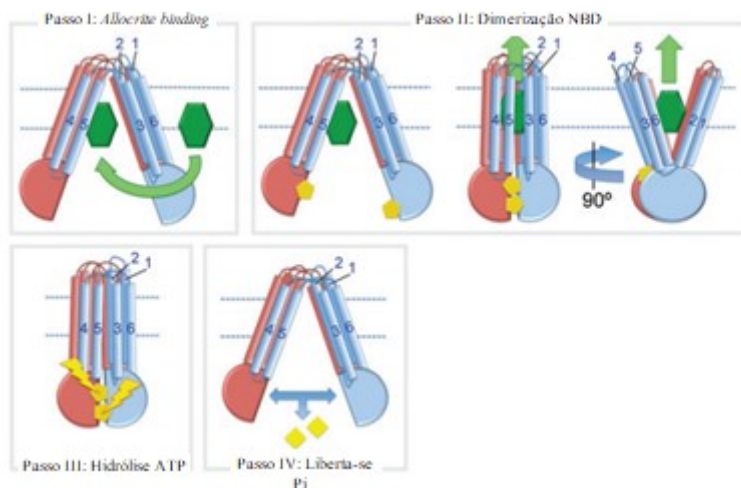


Figura 15: Transportadores ABC (adaptado de Zolnericiks, Andress, Nicolaou, & Linton, 2011).

Os transportadores são codificados pelos genes ABC, compostos por 49 genes entre os quais ABCB1, ABCC2 e ABCG2 (Johnson et al., 2013; Michaud et al., 2012; Theodoulou & Kerr, 2015).

O gene ABCB1 é expresso no intestino delgado, fígado, rins, barreira hematoencefálica, placenta e linfócitos (Dean et al., 2001; Johnson et al., 2013; Michaud et al., 2012). Este gene localizado no cromossoma 7 codifica a proteína transportadora P-gp que tem como função limitar a entrada de substâncias no tecido e promover a eliminação de vários xenobióticos (Johnson et al., 2013; Michaud et al., 2012). O DTG e o RAL são substratos da P-gp e, por isso, a expressão do gene ABCB1 torna-se importante

na terapia antirretroviral relacionada com estes fármacos (Michaud et al., 2012; Murrell et al., 2019; Tsuchiya et al., 2017; Zhu, Tian, Shehu, McMahon, & Ma, 2020).

Os polimorfismos no gene ABCB1 são frequentes e estão associados a uma modulação da farmacocinética nos agentes antirretrovirais (Johnson et al., 2013; Michaud et al., 2012). Existem várias variantes, mas entre estas destaca-se a variante rs1045642 (Degorter et al., 2012; Murrell et al., 2019). É do tipo SNP com a mudança do nucleótido C para T (Tsuchiya et al., 2017). Esta variante já foi referenciada em diversos artigos por diminuir a expressão do gene ABCB1 com a consequência de diminuir a atividade da proteína P-gp e, com isto, aumentar as concentrações plasmáticas de DTG e RAL (Murrell et al., 2019). Contudo, em todos os artigos foi referido que o alelo T não está associado a diferentes concentrações plasmáticas significativas de DTG e RAL quando comparado com o alelo C, ou seja, esta variante não é clinicamente significativa (Corpechot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017; Zhang et al., 2015). Apesar disto, é importante referir que é necessário fazer mais investigação e meta-análises porque em alguns dos artigos a população não era heterogénica, as condições experimentais eram diferentes e o tamanho da amostra inadequados (Degorter et al., 2012).

O gene ABCC2 é expresso principalmente no fígado, mas também na barreira hematoencefálica (Corpechot et al., 2020; Qian et al., 2017). O gene localizado no cromossoma 10 codifica uma glicoproteína denominada ABCC2 (Corpechot et al., 2020). Esta proteína é um transportador de efluxo dependente de ATP e faz o transporte de vários substratos entre os quais o RAL, participando na absorção e excreção do fármaco (Corpechot et al., 2020; Qian et al., 2017).

O gene ABCC2 é associado a vários polimorfismos genéticos, mas para RAL apenas uma variante se encontra relacionada, rs717620 (Qian et al., 2017). Esta variante é do tipo SNP onde um nucleótido C é substituído por um nucleótido T (Arab-Alameddine et al., 2012; Elliot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017). Supostamente esta substituição deveria diminuir a expressão de ABCC2, diminuindo a atividade da proteína e aumentando a concentração plasmática de RAL (Arab-Alameddine et al., 2012; Elliot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017). Contudo, vários estudos foram feitos e em nenhum existiu um aumento estatisticamente significativo da concentração plasmática de RAL associado ao alelo T em comparação com o alelo C (Arab-Alameddine et al., 2012; Elliot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017). Nos estudos realizados para este gene também será necessário a elaboração de mais trabalhos, uma vez que os estudos encontrados têm os mesmos problemas que os analisados no gene ABCB1 (Degorter et al., 2012).

Relativamente ao gene ABCG2, este encontra-se localizado no cromossoma 4 e é expresso na placenta, intestino, fígado, linfócitos, barreira hematoencefálica, tecido mamário e células-tronco hematopoéticas (Elliot et al., 2020; Michaud et al., 2012; Zhu et al., 2020). É um transportador de efluxo que também utiliza fármacos como substrato, o DTG e o RAL (Michaud et al., 2012; Tsuchiya et al., 2017; Zhu et al., 2020). Por isso, o seu bloqueio e/ou diminuição da atividade podem aumentar a concentração plasmática do DTG e RAL (Degorter et al., 2012; Zhu et al., 2020). A diminuição da atividade deste transportador encontra-se normalmente ligada a polimorfismos no gene do tipo SNP (Zhu et al., 2020).

O SNP com a variante rs2231142 encontra-se associado ao DTG (Calcagno et al., 2014; Elliot et al., 2020; García-Blanco et al., 2019). Esta variante tem gerado bastante controvérsia na comunidade científica, porque o genótipo AA era associado a um aumento significativo da concentração plasmática do DTG em comparação com o genótipo CC e CA (Calcagno et al., 2014; Elliot et al., 2020; García-Blanco et al., 2019). Porém, este ano Elliot et al. veio mostrar no seu artigo que este aumento de concentração não é significativo (Elliot et al., 2020). Isto demonstra que este assunto necessita de mais estudo para se conseguir prever uma terapêutica eficaz e segura para cada doente (Calcagno et al., 2014; Elliot et al., 2020; García-Blanco et al., 2019).

5.2.Solute Carrier Transporters

A superfamília *Solute Carrier Transporters* (SLC) é composta por vários transportadores que regulam o fluxo de substratos pelas membranas celulares através do gradiente iónico depende de ATP ou por um gradiente eletroquímico, figura 16 (Morris, Rodriguez-Cruz, & Felmler, 2017; Rives, Javitch, & Wickenden, 2017; Weder et al., 2014). Estes transportadores medeiam o fluxo unidirecional ou bidirecional de variadíssimos substratos como iões orgânicos, inorgânicos e fármacos (Morris et al., 2017; Weder et al., 2014).

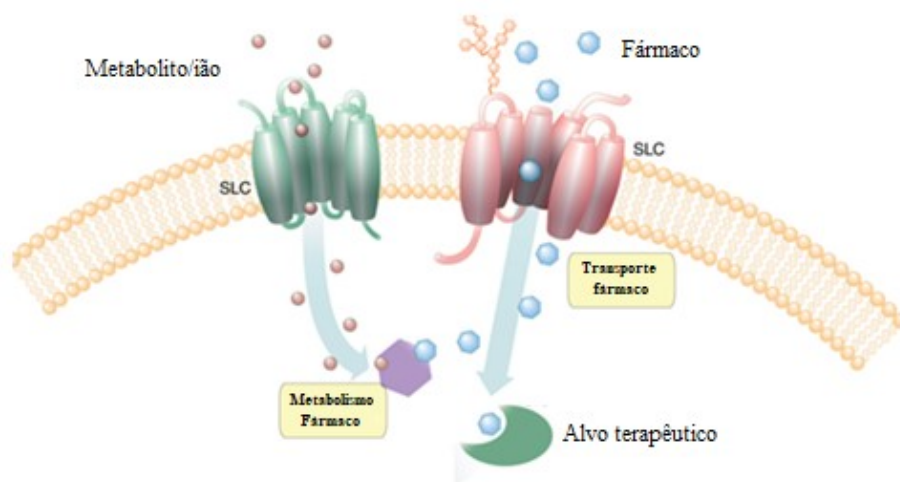


Figura 16: Transportador SLC (adaptado de Girardi et al., 2020).

Atualmente foram identificados aproximadamente 400 membros divididos por 52 famílias (Morris et al., 2017; Rives et al., 2017; Weder et al., 2014). No que respeita o transporte de fármacos, *Organic anion-transporting polypeptide* (OATPs, gene *SLCO* / *SLC21*), *Organic anion and cation transporter* (OATs e OCTs, gene *SLC22A1-3*) e *Organic cation/cartinine transporter* (OCTNs, gene *SLC22A4-5*) são estudados relativamente à TARV (Michaud et al., 2012). Contudo, o RAL é um substrato de apenas 2 famílias de transportadores, a família OATP e a família OAT (Johnson et al., 2013).

OATPs são uma família com muitos transportadores de SLC responsáveis pelo fluxo de vários fármacos e substâncias endógenas através do gradiente de concentração não sendo dependentes de ATP (Costa et al., 2017; Michaud et al., 2012; Morris et al., 2017; Weder et al., 2014).

O OATP1A2 é codificado pelo gene *SLCO1A2* e expresso por tecidos responsáveis pela eliminação de fármacos como rins e fígado e na absorção como o intestino (Costa et al., 2017; Franke et al., 2009; Michaud et al., 2012; Wang, Zeng, Wu, Sun, & Yan, 2018). Os polimorfismos associados ao gene *SLCO1A2* podem contribuir para a variabilidade interindividual de alguns medicamentos, uma vez que OATP1A2 funciona como transportador destes (Alam et al., 2016). Existem vários polimorfismos relacionados com este gene, em que algumas variantes genéticas podem resultar na redução da captação celular e alteração farmacocinética pelo OATP1A2 (Michaud et al., 2012; Wang et al., 2018). Esta variação na farmacocinética pode ter consequências no efeito terapêutico e na toxicidade do fármaco (Franke et al., 2009).

O RAL é substrato do OATP1A2 e, por isso, existem várias variações genéticas que podem alterar a segurança e a eficácia deste fármaco (Tsuchiya et al., 2017). Existem

duas variações genéticas no gene *SLCO1A2* associadas ao RAL, rs10841795 e rs11568563 (Tsuchiya et al., 2017). A variante rs10841795 é do tipo SNP, onde existe a substituição do nucleótido C para o nucleótido T (Tsuchiya et al., 2017). A variante rs11568563 também é do tipo SNP, onde há a substituição do nucleótido T para o nucleótido G (Tsuchiya et al., 2017). Ambas as variantes genéticas por alterarem a função do transportador deveriam modificar as concentrações plasmáticas de RAL (Elliot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017). Porém, os polimorfismos descritos não alteram as concentrações plasmáticas de RAL de forma clinicamente significativa (Arab-Alameddine et al., 2012; Elliot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017).

A classe OATs inclui os transportadores OAT1-4 que realizam o efluxo ou influxo de vários substratos (endógenos e xenobiótico) dependendo do gradiente de concentração (Alam et al., 2016; Michaud et al., 2012; Nigam, 2018; Weder et al., 2014). OATs encontram-se em diversos epitélios ao longo do organismo do ser humano, especialmente no fígado, rim, cérebro, placenta e músculo esquelético (Morris et al., 2017).

OATs são codificados pelo gene *SLC22* onde, por exemplo, o transportador OAT1 é codificado pelo gene *SLC22A6* (Alam et al., 2016; Nigam, 2018; Weder et al., 2014). OAT1 é altamente expresso no fígado e rim (H. Lu et al., 2017; Michaud et al., 2012; Nigam, 2018). Existem vários polimorfismos relacionados com este gene e com a alteração da segurança e eficácia de vários medicamentos (Weder et al., 2014). Contudo, a variação genética associada ao substrato RAL é apenas uma, a variante rs4149170. É do tipo SNP e substitui o nucleótido C pelo nucleótido T (Tsuchiya et al., 2017). Esta alteração em vários artigos é desenvolvida como um polimorfismo que altera a atividade do transportador, mas no que toca às concentrações plasmáticas de RAL não existe uma diferença significativa do alelo T em comparação com o alelo C (Arab-Alameddine et al., 2012; Elliot et al., 2020; Tsuchiya et al., 2017). Todavia, são necessários mais estudos para confirmar efetivamente esta conclusão (Degorter et al., 2012).

5.3.UDP-Glucuroniltransferases

As UGTs são uma superfamília de proteínas metabólicas que evitam a acumulação e eliminam substâncias endógenas e exógenas (Guillemette et al., 2010; Meech et al., 2019; Wenning et al., 2009). Estas proteínas catalisam a conversão de moléculas lipofílicas em hidrofílicas (mais polares) de maneira a facilitar a eliminação das substâncias por via fecal biliar e urinária (Meech et al., 2019).

A superfamília UGTs divide-se em quatro famílias principais, UGT1, UGT2, UGT3 e UGT8 (Guillemette et al., 2010).

De acordo com a sua função e sequência similar, os membros UGT1A são divididos no grupo de enzimas relacionadas com a bilirrubina (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4 e UGT1A5) e com o fenol (UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 e UGT1A10) (Guillemette et al., 2010). Estes membros são codificados pelo seu gene correspondente que se encontra no cromossoma 2 (Guillemette et al., 2010).

As enzimas UGT1A são produzidas nos tecidos gastrointestinais como estômago, fígado, intestino delgado e cólon (Meech et al., 2019). São enzimas que eliminam produtos químicos exógenos potencialmente tóxicos e controlam os níveis destas substâncias (Meech et al., 2019). Por isso, tem um papel fundamental na toxicologia e farmacologia de vários fármacos, como o DTG e RAL (Meech et al., 2019).

UGT1A1 é uma enzima responsável pela glucuronidação de várias substâncias com o objetivo de proteger o organismo de toxinas e eliminar alguns fármacos (Meech et al., 2019). Devido a esta função é essencialmente expressa em tecidos com a capacidade de metabolização e eliminação como o fígado, rim e intestino (Guillemette et al., 2010; Liu et al., 2019). Existem alguns polimorfismos descritos para os genes desta enzima que resultam na diminuição da sua atividade (S. Chen et al., 2014). Com a diminuição da atividade de metabolização e eliminação de vários medicamentos, a sua eficácia e segurança pode ser alteradas (S. Chen et al., 2014).

Como mencionado anteriormente, UGT1A1 é um metabolizador do DTG por glucuronidação (S. Chen et al., 2014; Tsuchiya et al., 2017). Por essa razão, as variações genéticas ligadas à UGT1A1 e que alteram a atividade da enzima podem afetar as concentrações plasmáticas do DTG (Yagura et al., 2017). O gene UGT1A1 tem vários polimorfismos, sendo que os estudados para o DTG são UGT1A1*6, UGT1A1*28, UGT1A1*36 e UGT1A1*37 (Yagura et al., 2017).

A região promotora do gene UGT1A1 contém seis repetições TA na TATA *box* (Siccardi et al., 2012; Yagura et al., 2017). Quando se olha para os polimorfismos relacionados com o gene UGT1A1 associado ao DTG e RAL, na maioria, têm mudanças neste número de repetições (Yagura et al., 2017).

O polimorfismo UGT1A1*6 é exceção dos polimorfismos relacionados com o DTG porque não se encontra associado a uma alteração no número de repetições TA na TATA *box* (Elliot et al., 2020). Esta variante rs4148323 é um SNP que não é muito comum em caucasianos e afroamericanos, contudo é comum em asiáticos (Yagura et al.,

2017; Yang et al., 2018). Está relacionada com a substituição de um nucleótido A por um nucleótido G, existindo assim 3 genótipos GG, GA e AA (Yagura et al., 2017; Yang et al., 2018). Reduz a atividade da UGT1A1, reduzido a metabolização e eliminação do DTG e, com isto, aumentando a concentração plasmática do fármaco (Elliot et al., 2020; Yagura et al., 2017). Vários estudos como Elliot et al., 2020; Liu et al., 2019 e Yagura et al., 2017 concluíram que o aumento da concentração plasmática de DTG é estatisticamente significativo, mas muitos outros estudos falam deste aumento como não sendo significativo (S. Chen et al., 2014; Elliot et al., 2020; García-Blanco et al., 2019; Liu et al., 2019; Yagura et al., 2017). Torna-se, assim, necessário mais estudos nesta área.

A variante UGT1A1*28 é mais comum em caucasianos do que asiáticos e é caracterizada pelo aumento do número de repetições TA para 7 em vez de 6, sendo um *copy-number polymorphism* (CNP) (Yagura et al., 2017; Yang et al., 2018). Este aumento do número de repetições reduz os níveis de expressão do gene, com a consequência da diminuição da enzima UGT1A1 (Yagura et al., 2017). Como existe menos UGT1A1, há a diminuição do metabolismo do fármaco, aumentando a concentração plasmática do DTG (Elliot et al., 2020; Siccardi et al., 2012; Yagura et al., 2017). Vários estudos foram feitos para o polimorfismo UGT1A1*28 e tal como para UGT1A1*6 não há concordância na comunidade científica, uma vez que em alguns estudos houve uma alteração estatisticamente significativa e noutros estudos não (S. Chen et al., 2014; Elliot et al., 2020; García-Blanco et al., 2019; Liu et al., 2019; Yagura et al., 2017).

Esta variante, também foi estudada para RAL porque também é metabolizado pelo UGT1A1 (Arab-Alameddine et al., 2012; Siccardi et al., 2012). Apesar do polimorfismo genético UGT1A1*28/*28 diminuir a atividade de UGT1A1 e aumentar as concentrações plasmáticas de RAL não existe um aumento estatisticamente significativo (Arab-Alameddine et al., 2012; Brainard et al., 2011; Wenning et al., 2009). Contudo, neste caso existe uma anotação informativa nos rótulos por parte da FDA (Pharmgkb, 2020a).

O polimorfismo UGT1A1*36 está associado a 5 repetições TA na TATA *box* e apenas foi estudado no DTG (S. Chen et al., 2014). Esta diminuição de repetições está associada a um aumento da atividade de UGT1A1 e com isto uma diminuição na concentração plasmática do DTG (S. Chen et al., 2014). Porém, a diminuição na concentração plasmática não é estatisticamente significativa, não alterando a eficácia do fármaco (S. Chen et al., 2014; García-Blanco et al., 2019).

O polimorfismo UGT1A1*37 está relacionado com 8 repetições TA na TATA *box*, provocando uma diminuição da atividade da enzima em comparação com as 6

repetições TA (S. Chen et al., 2014). Este polimorfismo foi estudado associado ao DTG e a diminuição da atividade da enzima aumentou a concentração plasmática de DTG mas não de forma significativa (S. Chen et al., 2014; García-Blanco et al., 2019).

UGT1A9 é expresso no intestino e no fígado em níveis elevados e é importante para a redução da exposição do organismo a toxinas e no metabolismo de primeira passagem de vários fármacos, como RAL (Guillemette et al., 2010; Meech et al., 2019). Como é uma enzima da metabolização do RAL, os polimorfismos associados a UGT1A9 são relevantes na farmacocinética deste fármaco (Arab-Alameddine et al., 2012; Liu et al., 2019). A variante rs72551330 (UGT1A9*3a) está relacionada com a substituição de um nucleótido T por um nucleótido C (Arab-Alameddine et al., 2012). Esta variante genética diminui a atividade da enzima UGT1A9, diminuindo a metabolização de RAL e, assim, aumentando a sua concentração plasmática do fármaco (Arab-Alameddine et al., 2012). Contudo, este aumento está descrito como estatisticamente não significativo (Arab-Alameddine et al., 2012; Liu et al., 2019).

III. Conclusão

Ao longo dos anos, o HIV foi tornando-se uma doença crônica e caso um doente adira à terapêutica e esta for eficaz consegue a supressão da carga viral. Todavia, esta supressão viral não poderia ser maximizada?

A farmacogenética torna-se, assim, essencial para aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade terapêutica. Nenhum indivíduo é igual a outro. Uns podem ter polimorfismos que façam aumentar a metabolização de um fármaco, diminuindo assim a eficácia. Outros podem ter polimorfismos que fazem diminuir a metabolização do fármaco, aumentando a toxicidade. Por isso, a variabilidade interindividual pode causar ineficácia terapêutica ou diminuir a segurança de um medicamento.

Isto torna-se ainda mais relevante quando olhamos para os inibidores da integrase. Uma classe terapêutica de primeira e segunda linha no tratamento do HIV. Esta classe é muito aplicada nos doentes, mas que por outro lado necessita ainda de muitos estudos no que toca aos polimorfismos genéticos capazes de influenciar estes fármacos.

Esta revisão bibliográfica conseguiu concluir que mais estudos são necessários e, principalmente, meta-análises são essenciais de forma a clarificar a significância clínica das várias variantes genéticas até agora descobertas. Esta revisão pesquisou os polimorfismos existentes para o RAL e o DTG. Contudo, não havia estudos feitos para o EVG e o BIC, sendo essencial investigar estes fármacos. Foi possível analisar os polimorfismos do RAL e do DTG de modo a averiguar quais as variantes genéticas que demonstram significância clínica e as que geram discórdia na comunidade científica. Apesar disto, é preciso mais estudos para os polimorfismos que não geram discórdia porque há artigos em que a amostra não era representativa da população em termos de tamanho e composição.

No que respeita às mutações no HIV associadas aos inibidores da integrase é uma área que se encontra bem desenvolvida, onde há muitas investigações feitas para todos os fármacos desta classe. Todavia, foi possível concluir que os testes à resistência do HIV deveriam ser feitos antes do início da terapêutica de modo a poupar custos, tempo e aumentar a rapidez da supressão viral.

De modo a termos uma terapêutica individualizada e única para cada doente seria, assim, essencial investigar os polimorfismos genéticos de cada um e as mutações do HIV associadas aos fármacos escolhidos para o tratamento. Porém, antes destes testes serem efetuados, e como dito anteriormente, torna-se essencial mais estudos de modo a

compreendermos as significâncias clínicas associadas a cada fármaco da classe dos inibidores da integrase, principalmente para os fármacos que não apresentam qualquer investigação realizada.

IV. Referências bibliográficas

- AIDSinfo. (2018). Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. *Department of Health and Human Services*, 298. Retrieved from <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- Alam, C., Whyte-Allman, S.-K., Omeragic, A., & Bendayan, R. (2016). Role and modulation of drug transporters in HIV-1 therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 103, 121–143. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.001>
- Andrake, M. D., & Skalka, A. M. (2015). Retroviral Integrase: Then and Now. *Annual Review of Virology*, 2(1), 241–264. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055043>
- Anstett, K., Brenner, B., Mesplede, T., & Wainberg, M. A. (2017). HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors. *Retrovirology*, 14(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>
- Arab-Alameddine, M., Fayet-Mello, A., Lubomirov, R., Neely, M., di Iulio, J., Owen, A., ... Csajka, C. (2012). Population Pharmacokinetic Analysis and Pharmacogenetics of Raltegravir in HIV-Positive and Healthy Individuals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), 2959–2966. <https://doi.org/10.1128/AAC.05424-11>
- Arts, E. J., & Hazuda, D. J. (2012). HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4), a007161–a007161. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007161>
- Assefa, Y., & Gilks, C. F. (2017). Second-line antiretroviral therapy: so much to be done. *The Lancet HIV*, 4(10), e424–e425. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30112-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30112-1)
- Bandera, A., Gori, A., Clerici, M., & Sironi, M. (2019). Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Current Opinion in Pharmacology*, 48, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.003>
- Brainard, D. M., Wenning, L. A., Stone, J. A., Wagner, J. A., & Iwamoto, M. (2011). Clinical Pharmacology Profile of Raltegravir, an HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51(10), 1376–1402. <https://doi.org/10.1177/0091270010387428>
- Brooks, K. M., Sherman, E. M., Egelund, E. F., Brotherton, A., Durham, S., Badowski, M. E., & Cluck, D. B. (2019). Integrase Inhibitors: After 10 Years of Experience, Is

- the Best Yet to Come? *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(5), 576–598. <https://doi.org/10.1002/phar.2246>
- Brown, P. O. (1990). Integration of Retroviral DNA (pp. 19–48). https://doi.org/10.1007/978-3-642-75218-6_2
- Calcagno, A., Cusato, J., Simiele, M., Motta, I., Audagnotto, S., Bracchi, M., ... Bonora, S. (2014). High interpatient variability of raltegravir CSF concentrations in HIV-positive patients: A pharmacogenetic analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(1), 241–245. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt339>
- Chen, S., St Jean, P., Borland, J., Song, I., Yeo, A. J., Piscitelli, S., & Rubio, J. P. (2014). Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*, 15(1), 9–16. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.190>
- Chen, X., Tsiang, M., Yu, F., Hung, M., Jones, G. S., Zeynalzadegan, A., ... Chen, J. M. (2008). Modeling, Analysis, and Validation of a Novel HIV Integrase Structure Provide Insights into the Binding Modes of Potent Integrase Inhibitors. *Journal of Molecular Biology*, 380(3), 504–519. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2008.04.054>
- Ciuffi, A. (2008). Mechanisms Governing Lentivirus Integration Site Selection. *Current Gene Therapy*, 8(6), 419–429. <https://doi.org/10.2174/156652308786848021>
- Corpechot, C., Barbu, V., Chazouillères, O., Broué, P., Girard, M., Roquelaure, B., ... Jéru, I. (2020). Genetic contribution of ABCC2 to Dubin-Johnson syndrome and inherited cholestatic disorders. *Liver International*, 40(1), 163–174. <https://doi.org/10.1111/liv.14260>
- Costa, A. C. C., Coelho, E. B., Lanchote, V. L., Correia, B. V., Abumansur, J. T., Lauretti, G. R., & de Moraes, N. V. (2017). The SLCO1A2 -189_-188InsA polymorphism reduces clearance of rocuronium in patients submitted to elective surgeries. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(8), 957–963. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2243-1>
- Croxtall, J. D., & Keam, S. J. (2009). Raltegravir. *Drugs*, 69(8), 1059–1075. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969080-00007>
- de Miguel, R., Montejano, R., Stella-Ascariz, N., & Arribas, J. R. (2018). A safety evaluation of raltegravir for the treatment of HIV. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(2), 217–223. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1411903>
- Dean, M., Hamon, Y., & Chimini, G. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Journal of Lipid Research*, 42(7), 1007–1017.

- <https://doi.org/10.1101/gr.184901>
- Deeks, E. D. (2017). Raltegravir Once-Daily Tablet: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*, 77(16), 1789–1795. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0827-9>
- Degorter, M. K., Xia, C. Q., Yang, J. J., & Kim, R. B. (2012). Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52, 249–273. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134529>
- Dionne, B. (2019). Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(3), 787–805. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.006>
- DrugBank. (2020a). DrugBank - Dolutegravir. Retrieved October 29, 2020, from <https://go.drugbank.com/drugs/DB08930>
- DrugBank. (2020b). DrugBank - Raltegravir. Retrieved October 29, 2020, from <https://go.drugbank.com/drugs/DB06817>
- Elliot, E. R., Neary, M., Else, L., Khoo, S., Moyle, G., Carr, D. F., ... Owen, A. (2020). Genetic influence of ABCG2, UGT1A1 and NR1I2 on dolutegravir plasma pharmacokinetics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(5), 1259–1266. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz558>
- Elzi, L., Erb, S., Furrer, H., Cavassini, M., Calmy, A., Vernazza, P., ... Battegay, M. (2017). Adverse events of raltegravir and dolutegravir. *AIDS*, 31(13), 1853–1858. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001590>
- Ensembl. (2020). Ensembl - Pesquisa rs. Retrieved October 29, 2020, from <https://www.ensembl.org/index.html>
- Espeseth, A. S., Felock, P., Wolfe, A., Witmer, M., Grobler, J., Anthony, N., ... Hazuda, D. J. (2000). HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(21), 11244–11249. <https://doi.org/10.1073/pnas.200139397>
- Ford, N., Migone, C., Calmy, A., Kerschberger, B., Kanters, S., Nsanzimana, S., ... Shubber, Z. (2018a). Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*, 32(1), 17–23. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001671>
- Ford, N., Migone, C., Calmy, A., Kerschberger, B., Kanters, S., Nsanzimana, S., ... Shubber, Z. (2018b). Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*, 32(1), 17–23. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001671>
- Franke, R. M., Scherkenbach, L. A., & Sparreboom, A. (2009). Pharmacogenetics of the organic anion transporting polypeptide 1A2. *Pharmacogenomics*, 10(3), 339–344.

- <https://doi.org/10.2217/14622416.10.3.339>
- García-Blanco, D., Gravier-Hernández, R., Rabeiro-Martínez, C. L., Gil Del Valle, L., & Pérez-Ávila, J. (2019). Pharmacogenetic Markers: A Path toward Individualized HIV Therapy. *MEDICC Review*, 21(2–3), 59–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31401638>
- Gigantesco, A., & Giuliani, and M. (2011). Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice. *ANN IST SUPER SANITÀ*, 47(4), 363–372. <https://doi.org/10.4415/ANN>
- Gill, M. S. A., Hassan, S. S., & Ahemad, N. (2019). Evolution of HIV-1 reverse transcriptase and integrase dual inhibitors: Recent advances and developments. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 179, 423–448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.058>
- Girardi, E., César-Razquin, A., Lindinger, S., Papakostas, K., Konecka, J., Hemmerich, J., ... Superti-Furga, G. (2020). A widespread role for SLC transmembrane transporters in resistance to cytotoxic drugs. *Nature Chemical Biology*, 16(4), 469–478. <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0483-3>
- Goodsell, D. S. (2015). Illustrations of the HIV Life Cycle. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 389, pp. 243–252). https://doi.org/10.1007/82_2015_437
- Gottlieb, G. S., Raugi, D. N., & Smith, R. A. (2018). 90-90-90 for HIV-2? Ending the HIV-2 epidemic by enhancing care and clinical management of patients infected with HIV-2. *The Lancet HIV*, 5(7), e390–e399. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30094-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30094-8)
- Grandgenett, D. P. (2015). Multifunctional facets of retrovirus integrase. *World Journal of Biological Chemistry*, 6(3), 83. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v6.i3.83>
- Greig, S. L., & Deeks, E. D. (2016). Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*, 76(9), 957–968. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0586-z>
- Guerreiro, C., Aldir, I., Oliveira, J., Mansinho, K., Marques, L., Doroana, M., ... Branco, T. (2016). Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH- 2.
- Guillemette, C., Lévesque, E., Harvey, M., Bellemare, J., & Menard, V. (2010). UGT genomic diversity: beyond gene duplication. *Drug Metabolism Reviews*, 42(1), 24–44. <https://doi.org/10.3109/03602530903210682>

- Gulick, R. M. (2018). Investigational Antiretroviral Drugs: What is Coming Down the Pipeline. *Topics in Antiviral Medicine*, 25(4), 127–132. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689540>
- Huang, Y., Huang, X., Chen, H., Wu, H., & Chen, Y. (2019). Efficacy and Safety of Raltegravir-Based Dual Therapy in AIDS Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Pharmacology*, 10(OCT), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01225>
- INFARMED. (2018). Resumo das Características do Medicamento - Bictegravir. Retrieved April 9, 2020, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_pt.pdf
- Inhibitors, I., Isaacs, D., Mikasi, S. G., Obasa, A. E., Ikomey, G. M., Shityakov, S., ... Jacobs, G. B. (2020). Structural Comparison of Diverse HIV-1 Subtypes, 1–12.
- International Committee on Taxonomy of Viruses. (2018). Virus Taxonomy. Retrieved from <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Jayappa, K. D., Ao, Z., Wang, X., Moulard, A. J., Shekhar, S., Yang, X., & Yao, X. (2015). Human Immunodeficiency Virus Type 1 Employs the Cellular Dynein Light Chain 1 Protein for Reverse Transcription through Interaction with Its Integrase Protein. *Journal of Virology*, 89(7), 3497–3511. <https://doi.org/10.1128/JVI.03347-14>
- Johns, B. A., Kawasuji, T., Weatherhead, J. G., Taishi, T., Temelkoff, D. P., Yoshida, H., ... Fujiwara, T. (2013a). Carbamoyl Pyridone HIV-1 Integrase Inhibitors 3. A Diastereomeric Approach to Chiral Nonracemic Tricyclic Ring Systems and the Discovery of Dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744). *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(14), 5901–5916. <https://doi.org/10.1021/jm400645w>
- Johns, B. A., Kawasuji, T., Weatherhead, J. G., Taishi, T., Temelkoff, D. P., Yoshida, H., ... Fujiwara, T. (2013b). Carbamoyl Pyridone HIV-1 Integrase Inhibitors 3. A Diastereomeric Approach to Chiral Nonracemic Tricyclic Ring Systems and the Discovery of Dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744). *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(14), 5901–5916. <https://doi.org/10.1021/jm400645w>
- Johnson, D. H., Sutherland, D., Acosta, E. P., Erdem, H., Richardson, D., & Haas, D. W. (2013). Genetic and non-genetic determinants of raltegravir penetration into cerebrospinal fluid: A single arm pharmacokinetic study. *PLoS ONE*, 8(12), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082672>
- Kanaya, A., Sato, T., Fuse, N., Yamaguchi, H., Mano, N., & Yamauchi, M. (2018).

- Impact of clinical factors and UGT1A9 and CYP2B6 genotype on inter-individual differences in propofol pharmacokinetics. *Journal of Anesthesia*, 32(2), 236–243. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2470-3>
- Kelly, S. G., Masters, M. C., & Taiwo, B. O. (2019). Initial Antiretroviral Therapy in an Integrase Inhibitor Era. *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(3), 681–692. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.05.003>
- King, S. R. (1994). HIV: Virology and mechanisms of disease. *Annals of Emergency Medicine*, 24(3), 443–449. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(94\)70181-4](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(94)70181-4)
- Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S. . (2013). Resumo das características do medicamento Alprazolam, 1. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_pt.pdf
- Le Hingrat, Q., Collin, G., Lê, M., Peytavin, G., Visseaux, B., Bertine, M., ... Charpentier, C. (2019). A New Mechanism of Resistance of Human Immunodeficiency Virus Type 2 to Integrase Inhibitors: A 5-Amino-Acid Insertion in the Integrase C-Terminal Domain. *Clinical Infectious Diseases*, 69(4), 657–667. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy940>
- Lecollinet, S., & Richardson, J. (2008). Vaccination against the feline immunodeficiency virus: The road not taken. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 31(2–3), 167–190. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2007.07.007>
- Liu, S. N., Lu, J. B. L., Watson, C. J. W., Lazarus, P., Desta, Z., & Gufford, B. T. (2019). Mechanistic assessment of extrahepatic contributions to glucuronidation of integrase strand transfer inhibitors. *Drug Metabolism and Disposition*, 47(5), 535–544. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.085035>
- Locher, K. P. (2016). Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters. *Nature Structural and Molecular Biology*, 23(6), 487–493. <https://doi.org/10.1038/nsmb.3216>
- Lozano, A. B., Chueca, N., de Salazar, A., Fernández-Fuertes, E., Collado, A., Fernández, J. M., ... García, F. (2020). Failure to bictegravir and development of resistance mutations in an antiretroviral-experienced patient. *Antiviral Research*, 179(December 2019), 104717. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104717>
- Lu, D.-Y., Wu, H., Yarla, N. S., Xu, B., Ding, J., & Lu, T. (2018). HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 18(1), 15–22. <https://doi.org/10.2174/1871526517666170505122800>

- Lu, H., Lu, Z., Li, X., Li, G., Qiao, Y., Borris, R. P., & Zhang, Y. (2017). Interactions of 172 plant extracts with human organic anion transporter 1 (SLC22A6) and 3 (SLC22A8): a study on herb-drug interactions. *PeerJ*, 5(5), e3333. <https://doi.org/10.7717/peerj.3333>
- Machado, L. D. A., Gomes, M. F. da C., & Guimarães, A. C. R. (2019). Raltegravir-Induced Adaptations of the HIV-1 Integrase: Analysis of Structure, Variability, and Mutation Co-occurrence. *Frontiers in Microbiology*, 10(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01981>
- Malet, I., Subra, F., Charpentier, C., Collin, G., Descamps, D., Calvez, V., ... Delelis, O. (2017). Mutations Located outside the Integrase Gene Can Confer Resistance to HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. *MBio*, 8(5), 1–11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00922-17>
- Markham, A. (2018). Bictegravir: First Global Approval. *Drugs*, 78(5), 601–606. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0896-4>
- McColl, D. J., & Chen, X. (2010). Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: Bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Research*, 85(1), 101–118. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.11.004>
- Meech, R., Hu, D. G., McKinnon, R. A., Mubarakah, S. N., Haines, A. Z., Nair, P. C., ... Mackenzie, P. I. (2019). The UDP-Glycosyltransferase (UGT) Superfamily: New Members, New Functions, and Novel Paradigms. *Physiological Reviews*, 99(2), 1153–1222. <https://doi.org/10.1152/physrev.00058.2017>
- Mesplède, T., & Wainberg, M. (2015). Resistance against Integrase Strand Transfer Inhibitors and Relevance to HIV Persistence. *Viruses*, 7(7), 3703–3718. <https://doi.org/10.3390/v7072790>
- Métifiot, M., Marchand, C., Maddali, K., & Pommier, Y. (2010). Resistance to Integrase Inhibitors. *Viruses*, 2(7), 1347–1366. <https://doi.org/10.3390/v2071347>
- Michaud, V., Bar-Magen, T., Turgeon, J., Flockhart, D., Desta, Z., & Wainberg, M. A. (2012). The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: Mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. *Pharmacological Reviews*, 64(3), 803–833. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005553>
- Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2019). *Infeção VIH e SIDA em Portugal - 2019*. Retrieved from <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2019/11/Relat-VIH-SIDA-2019.pdf>
- Momper, J. D., Best, B. M., Wang, J., Capparelli, E. V., Stek, A., Barr, E., ... Mirochnick,

- M. (2018). Elvitegravir/cobicistat pharmacokinetics in pregnant and postpartum women with HIV. *AIDS*, 32(17), 2507–2516. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001992>
- Morris, M. E., Rodriguez-Cruz, V., & Felmler, M. A. (2017). SLC and ABC Transporters: Expression, Localization, and Species Differences at the Blood-Brain and the Blood-Cerebrospinal Fluid Barriers. *The AAPS Journal*, 19(5), 1317–1331. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0110-8>
- Mouscadet, J.-F., Delelis, O., Marcelin, A.-G., & Tchernanov, L. (2010). Resistance to HIV-1 integrase inhibitors: A structural perspective. *Drug Resistance Updates*, 13(4–5), 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.05.001>
- Murrell, D. E., Cluck, D. B., Moorman, J. P., Brown, S. D., Wang, K.-S., Duffourc, M. M., & Harirforoosh, S. (2019). HIV Integrase Inhibitor Pharmacogenetics: An Exploratory Study. *Clinical Drug Investigation*, 39(3), 285–299. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0739-9>
- Nguyen, B.-Y. T., Isaacs, R. D., Teppler, H., Leavitt, R. Y., Sklar, P., Iwamoto, M., ... Hazuda, D. J. (2011). Raltegravir: the first HIV-1 integrase strand transfer inhibitor in the HIV armamentarium. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1222(1), 83–89. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05972.x>
- Nigam, S. K. (2018). The SLC22 Transporter Family: A Paradigm for the Impact of Drug Transporters on Metabolic Pathways, Signaling, and Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58(1), 663–687. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052713>
- Oliveira, M., Ibanescu, R.-I., Anstett, K., Mésplède, T., Routy, J.-P., Robbins, M. A., ... Montreal Primary HIV (PHI) Cohort Study Group. (2018). Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir. *Retrovirology*, 15(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0440-3>
- Peese, K. M., Naidu, B. N., Patel, M., Li, C., Langley, D. R., Terry, B., ... Walker, M. A. (2020a). Heterocycle amide isosteres: An approach to overcoming resistance for HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(3), 126784. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126784>
- Peese, K. M., Naidu, B. N., Patel, M., Li, C., Langley, D. R., Terry, B., ... Walker, M. A. (2020b). Heterocycle amide isosteres: An approach to overcoming resistance for HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*

- Letters*, 30(3), 126784. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126784>
- Pharmgkb. (2020a). Drug Label Annotations Raltegravir. Retrieved October 23, 2020, from <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164888966/labelAnnotation>
- Pharmgkb. (2020b). PharmGKB - Dolutegravir. Retrieved October 29, 2020, from <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA166114961>
- Pharmgkb. (2020c). PharmGKB - Raltegravir. Retrieved October 29, 2020, from <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164888966>
- Podany, A. T., Scarsi, K. K., & Fletcher, C. V. (2017). Comparative Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(1), 25–40. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0424-1>
- Pommier, Y., Johnson, A. A., & Marchand, C. (2005). Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 4(3), 236–248. <https://doi.org/10.1038/nrd1660>
- Pujari, S. N., Gaikwad, S., Joshi, K., Dabhade, D., Sane, S., Rao, N., & Bele, V. (2018). Integrase Resistance–Associated Mutations on Raltegravir Failure in Western India. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 77(5), e42–e45. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001625>
- Qian, L., Fang, S., Yan, Y.-L., Zeng, S.-S., Xu, Z.-J., & Gong, Z.-C. (2017). The ABCC2 c.-24C>T polymorphism increases the risk of resistance to antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 37, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.10.014>
- Reese, M. J., Savina, P. M., Generaux, G. T., Tracey, H., Humphreys, J. E., Kanaoka, E., ... Polli, J. W. (2013). In Vitro Investigations into the Roles of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Disposition and Drug Interactions of Dolutegravir, a HIV Integrase Inhibitor. *Drug Metabolism and Disposition*, 41(2), 353–361. <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048918>
- Rhee, S.-Y., Grant, P. M., Tzou, P. L., Barrow, G., Harrigan, P. R., Ioannidis, J. P. A., & Shafer, R. W. (2019). A systematic review of the genetic mechanisms of dolutegravir resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(11), 3135–3149. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz256>
- Rives, M. L., Javitch, J. A., & Wickenden, A. D. (2017). Potentiating SLC transporter activity: Emerging drug discovery opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 135, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.010>

- Sakuragi, J. (2011). Morphogenesis of the Infectious HIV-1 Virion. *Frontiers in Microbiology*, 2(DEC), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00242>
- Sala, M., Spensiero, A., Esposito, F., Scala, M. C., Vernieri, E., Bertamino, A., ... Gomez-Monterrey, I. M. (2016). Development and Identification of a Novel Anti-HIV-1 Peptide Derived by Modification of the N-Terminal Domain of HIV-1 Integrase. *Frontiers in Microbiology*, 7(JUN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00845>
- Sauter, D., & Kirchhoff, F. (2016). HIV replication. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 11(2), 173–181. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000233>
- Serrao, E., Krishnan, L., Shun, M.-C., Li, X., Cherepanov, P., Engelman, A., & Maertens, G. N. (2014). Integrase residues that determine nucleotide preferences at sites of HIV-1 integration: implications for the mechanism of target DNA binding. *Nucleic Acids Research*, 42(8), 5164–5176. <https://doi.org/10.1093/nar/gku136>
- Shimura, K., & Kodama, E. N. (2009). Elvitegravir: A New HIV Integrase Inhibitor. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 20(2), 79–85. <https://doi.org/10.3851/IMP1397>
- Siccardi, M., D’Avolio, A., Rodriguez-Novoa, S., Cuenca, L., Simiele, M., Baietto, L., ... Perri, G. Di. (2012). Inpatient and Outpatient Pharmacokinetic Variability of Raltegravir in the Clinical Setting. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34(2), 232–235. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31824aa50a>
- Smith, S. J., Zhao, X. Z., Passos, D. O., Lyumkis, D., Burke, T. R., & Hughes, S. H. (2020). HIV-1 integrase inhibitors that are active against drug-resistant integrase mutants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(9). <https://doi.org/10.1128/AAC.00611-20>
- SNPedia. (2020). SNPedia - pesquisa rs. Retrieved October 29, 2020, from <https://www.snpedia.com/>
- Soriano, V., Fernandez-Montero, J. V., Benitez-Gutierrez, L., Mendoza, C. De, Arias, A., Barreiro, P., ... Labarga, P. (2017). Dual antiretroviral therapy for HIV infection. *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(8), 923–932. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1343300>
- Spagnuolo, V., Castagna, A., & Lazzarin, A. (2018). Bictegravir. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 13(4), 326–333. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000468>
- Stanford University. (2019a). INSTI Resistance Mutation Scores. Retrieved May 7, 2020, from <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/mut-scores/INSTI/>

- Stanford University. (2019b). INSTI Resistance Notes. Retrieved May 7, 2020, from <https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/INSTI/#t66a.i.k>
- Steckbeck, J. D., Kuhlmann, A.-S., & Montelaro, R. C. (2013). C-terminal tail of human immunodeficiency virus gp41: functionally rich and structurally enigmatic. *Journal of General Virology*, 94(1), 1–19. <https://doi.org/10.1099/vir.0.046508-0>
- Taylor, B. S., Tieu, H. Van, Jones, J., & Wilkin, T. J. (2019). CROI 2019: Advances in antiretroviral therapy. *Topics in Antiviral Medicine*, 27(1), 50–68.
- Teira, R., Gutierrez, M., Galindo, P., Martínez, E., Muñoz, P., de la Fuente, B., ... Montero, M. (2019). Integrase strand-transfer inhibitors for treatment of early HIV infection. *Medicine*, 98(35), e16866. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016866>
- Theodoulou, F. L., & Kerr, I. D. (2015). ABC transporter research: going strong 40 years on. *Biochemical Society Transactions*, 43(5), 1033–1040. <https://doi.org/10.1042/BST20150139>
- Trivedi, J., Mahajan, D., Jaffe, R. J., Acharya, A., Mitra, D., & Byrareddy, S. N. (2020). Recent Advances in the Development of Integrase Inhibitors for HIV Treatment. *Current HIV/AIDS Reports*, 17(1), 63–75. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00480-3>
- Tsiang, M., Jones, G. S., Goldsmith, J., Mulato, A., Hansen, D., Kan, E., ... Jin, H. (2016). Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(12), AAC.01474-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01474-16>
- Tsuchiya, K., Hayashida, T., Hamada, A., Oki, S., Oka, S., & Gatanaga, H. (2017). High plasma concentrations of dolutegravir in patients with ABCG2 genetic variants. *Pharmacogenetics and Genomics*, 27(11), 416–419. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000308>
- Turner, B. G., & Summers, M. F. (1999). Structural biology of HIV. *Journal of Molecular Biology*, 285(1), 1–32. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2354>
- van Marle, G., Church, D. L., van der Meer, F., & Gill, M. J. (2018). Combating the HIV reservoirs. *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews*, 34(1), 76–89. <https://doi.org/10.1080/02648725.2018.1471641>
- Wainberg, M. A., & Han, Y.-S. (2015). HIV-1 resistance to dolutegravir: update and new insights. *Journal of Virus Eradication*, 1(1), 13–16. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27482391> <http://www.pubmedcentral.ni>

h.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4946665

- Wang, S., Zeng, W., Wu, W., Sun, L., & Yan, D. (2018). Association between a microRNA binding site polymorphism in SLC01A2 and the risk of delayed methotrexate elimination in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research*, 65(10), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.01.004>
- Weder, N., Zhang, H., Jensen, K., Yang, B. Z., Simen, A., Jackowski, A., ... Kaufman, J. (2014). Child Abuse, Depression, and Methylation in Genes Involved With Stress, Neural Plasticity, and Brain Circuitry. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(4), 417-424.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.025>
- Wenning, L., Petry, A., Kost, J., Jin, B., Breidinger, S., DeLepeleire, I., ... Iwamoto, M. (2009). Pharmacokinetics of Raltegravir in Individuals With UGT1A1 Polymorphisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 85(6), 623–627. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.12>
- Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Günthard, H. F., Paredes, R., ... Richman, D. D. (2019). 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in Antiviral Medicine*, 27(3), 111–121. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31634862>
- World Health Organization. (2019a). Number of new HIV infections. Retrieved October 9, 2020, from <https://apps.who.int/gho/data/view.main.HIVINCIDENCEREGIONv?lang=en>
- World Health Organization. (2019b). Number of people (all ages) living with HIV. Retrieved October 9, 2020, from <https://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en>
- Yagura, H., Watanabe, D., Kushida, H., Tomishima, K., Togami, H., Hirano, A., ... Shirasaka, T. (2017). Impact of UGT1A1 gene polymorphisms on plasma dolutegravir trough concentrations and neuropsychiatric adverse events in Japanese individuals infected with HIV-1. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 622. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2717-x>
- Yang, Y., Zhou, M. M., Hu, M., Cui, Y., Zhong, Q., Liang, L., & Huang, F. (2018). UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 14(5), e479–e489. <https://doi.org/10.1111/ajco.13028>
- Zhang, J., Hayes, S., Sadler, B. M., Minto, I., Brandt, J., Piscitelli, S., ... Song, I. H.

- (2015). Population pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-infected treatment-naive patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3), 502–514. <https://doi.org/10.1111/bcp.12639>
- Zhu, J., Tian, X., Shehu, A. I., McMahon, D. K., & Ma, X. (2020). ABCG2 Deficiency Does Not Alter Dolutegravir Metabolism and Pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 374(1), 38–43. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.264424>
- Zolnerciks, J. K., Andress, E. J., Nicolaou, M., & Linton, K. J. (2011). Structure of ABC transporters. *Essays in Biochemistry*, 50(1), 43–61. <https://doi.org/10.1042/bse0500043>

ANEXOS

ANEXO 1

Fármaco	gene	Codificação da Proteína	Função da Proteína	Tipo	Variante	Sequência	Cromossoma	Posição	Alelo	Informações
Dolutegravir	ABCB1	ATP-binding cassette, subfamília B, membro 1	Bomba de efluxo (ATPase) e imp. na diminuição de fármacos em células multirresistentes	SNP	rs2032582	NC_000007.14	7	87531302	G>T/A	Alelo T/A não está associado a diferentes conc. significativas de DTG quando comparado com o alelo G
					rs1128503	NC_000007.14		87550285	C>T	Alelo T não está associado a diferentes conc. significativas de DTG quando comparado com o alelo C
					rs1045642	NC_000007.14		87509329	C>T	Alelo T não está associado a diferentes conc. significativas de DTG em comparação com alelo C
					rs3842	NC_000007.13		87504050	A>G	Alelo G não está associado a diferentes concentrações significativas de DTG quando comparado com o alelo A
	ABCG2	ATP-binding cassette, subfamília G, membro 2	Atividade ATPase de transporte de xenobióticos.	rs2231142	NC_001244315.1	4	88131171	C>A	O genótipo AA está associado a um aumento significativo das concentrações de DTG em comparação com os genótipos CC/CA	
	UGT1A1	Uridina 5'-difosfato-glucuroniltransferase, família 1, membro A1	Importante na conjugação e eliminação de xenobióticos e compostos endógenos potencialmente tóxicos.	CNP	rs4148323 (UGT1A1 * 6)	NC_000002.12	2	233760270-233773300	G>A	UGT1A1 * 28 / * 28, * 28 / * 37, * 1 / * 6, * 1 / * 28, * 1 / * 37, * 28 / * 36 e * 36 / * 37 associados à diminuição da eliminação do DTG e aumento da concentração plasmática em comparação com os genótipos de atividade normal. Significância controversa na comunidade científica. <u>EMA e FDA</u> : rotulo com variantes e contraindicações em alguns grupos genéticos, mas os testes não são necessários.
					UGT1A1 * 28				7 rep. TA	
					UGT1A1 * 36				5 rep. TA	
					UGT1A1 * 37				8 rep. TA	
Raltegravir	ABCB1	ATP-binding cassette, subfamília B, membro 1	Bomba de efluxo (ATPase) e imp. na diminuição fármacos em células multirresistentes	SNP	rs1045642	NC_000007.14	7	87509329	C>T	O alelo T não está associado a um aumento significativo conc. de RAL em comparação com o alelo C.
					rs1128503	NC_000007.14		87550285		
	ABCC2	ATP-binding cassette, subfamília C, membro 2	Transporte (ATPase9 de xenobióticos		rs717620	NC_000010.10 NC_000010.11	10	101542578 99782821	C>T	O alelo T não está associado a um aumento significativo da conc. de RAL em comparação com o alelo C.
					rs1884613	NC_000020.11		20		
	SLCO1A2	Solute carrier organic anion transporter, família 1, membro A2	Bomba de influxo de fármacos.		rs10841795	NC_000012.11 NC_000012.12	12	21487544 21334610	C>T	O alelo T não está associado a diferentes conc. significativas de RAL em comparação com o alelo C.
					rs11568563	NC_000012.11 NC_000012.12		21457434		
					SLC22A6	Solute carrier transporter, família 22, membro 6		Bomba de influxo de fármacos.	rs4149170	NC_000011.9
	UGT1A1	Uridina 5'-difosfato-glucuroniltransferase, família 1, membro A1	Importante na conjugação e eliminação de xenobióticos e compostos endógenos potencialmente tóxicos.	CNP	UGT1A1 * 28	NC_000002.12	2	233,760,270 - 233,773,300	7 rep. TA	UGT1A1 * 28 não está associado a um aumento significativo das conc. de RAL em comparação com UGT1A1 * 1. <u>FDA</u> : rotulo informativo com este polimorfismo.
	UGT1A9	Uridina 5'-difosfato-glucuroniltransferase, família 1, membro A9	Importante na conjugação e eliminação de xenobióticos e compostos endógenos potencialmente tóxicos.	SNP	rs72551330 (UGT1A9 * 3a)	NC_000002.12	2	233,671,898 - 233,773,300	T>C	UGT1A9 * 3a não está associado a um aumento significativo da conc. de RAL em pessoas com HIV.

